SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE TOPLUM İÇİN
SAĞLIĞIN KORUNMASINDA
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ REHBERİ

2

A'dan Z'ye Bitki-İlaç Etkileşimleri

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz



hayykitap

Hayykitap - 1037
Hayat Güzeldir - 122

A'dan Z'ye
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ-2

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz

Hayykitap Genel Yayın Yönetmeni: Rauf Baysal
Sağlık Yayın Yönetmeni: Nihal Doğan
Editör: Tülin Açıkbaş
Kapak Tasarımı: Mükremin Seçim
Sayfa Tasarımı: Turgut Kasay

ISBN: 978-625-8222-84-5
1. Baskı: İstanbul, Aralık 2023

Baskı: Yıkılmazlar Basım Yay.
Prom. ve Kağıt San. Tic. Ltd. Şti.
15 Temmuz Mah. Gülbahar Cad. No: 62/B
Güneşli - İstanbul
Sertifika No: 45464
Tel: 0212 630 64 73

Hayykitap
Anadolu Hisarı Mah. Sine Sk. No: 45/1
Beykoz 34810 İstanbul
Tel: 0212 352 00 50 Faks: 0212 352 00 51
info@hayykitap.com
www.hayykitap.com
facebook.com/hayykitap
twitter.com/hayykitap
instagram.com/hayykitap
Sertifika No: 12408

© Bu kitabın tüm hakları
Hayygrup Yayıncılık A.Ş.'ye aittir.
Yayınevimizden yazılı izin alınmadan kısmen veya
tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez,
çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Sağlık Çalışanları ve Toplum İçin
Sağlığın Korunmasında Bitki-İlaç Etkileşimleri Rehberi

A'dan Z'ye
Bitki-İlaç Etkileşimleri
-2-

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz

Bu kitapta sunulan bilgiler, bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkabilecek bitki-ilaç etkileşimleri sonucu oluşabilecek sağlık sorunlarına dikkat çekmek; hekim ve eczacılar başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına ve topluma bilgi aktararak bu konuda bir farkındalık yaratmak amacıyla derlenmiştir.

Kitapta klinik çalışmalar öncelenmiş, bunun yanı sıra vaka raporu, in vitro, in vivo ve ex-vivo çalışmaların sonuçları da dahil edilmiştir. İlaç kullanan hastalar eş zamanlı olarak bitki kullanımlarını mutlaka hekimlerine bildirmelidir. Hastalar etkileşimleri dikkate almalı, bitkisel ürün kullanmak için ilaçlarını kesinlikle bırakmamalı, istenmeyen bir durumla karşılaştıklarında hekimlerine bilgi vermelidirler. Kullanılması düşünülen bitkisel ürünlere ait muhtemel etkileşimler için bir eczacıya danışılmalıdır. Bu kitapta verilen bilgilerin yanlış yorumlanması kullanıcının sorumluluğundadır.

Yazarlara atıf yapılmadan eserden alıntı yapılamaz; eser çoğaltılamaz, e-kitap haline getirilemez, internetten indirme linki verilemez. Fikri hakların korunması temel insan haklarından biridir.

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer

1979 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olmuş ve akademik yaşamına Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda başlamıştır. Yüksek lisansını burada tamamladıktan sonra 1991 yılında J.W. Goethe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoloji dalında doktora derecesini almıştır. Diğer akademik aşamalarını Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirmiş ve 2002 yılında profesör olmuştur. 1998 yılında Göttingen Georg-August Üniversitesi'nde araştırmacı, 1999-2000 yılları arasında Leipzig Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde konuk öğretim üyesi olarak bulunmuştur. Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin kuruluşuna, İnönü Üniversitesi ve KKTC Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakülteleri'nde eğitime destek vermiştir. Yönetiminde tamamlanan 8 adet doktora ve 7 adet yüksek lisans tezi bulunmaktadır. Tıbbi bitkilerin kalite kontrolleri, ilaç adayı moleküllerin izolasyonu, yapılarının tayini ve tıbbi etkileri konularında 150 civarında bilimsel makalesi, uluslararası ve ulusal dergilerde yayınlanmıştır. *Tıbbi Çay Reçeteleri* kitabının yazarı ve *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler, A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular, A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları (1-6)* kitaplarının yazarlarından ve farklı yıllarda yayınlanmış FFD-Monografları kitaplarının editörlerindendir. 2003-2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı, 2010-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı olarak görev yapmıştır. Farmakognozi ve Fitoterapi Derneği Yönetim Kurulu Başkanlığı ve Bilim Kurulu Üyeliği (2003-2018), Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu Üyeliği (2010-2013), İlaç Sanayii Teknik Komitesi Üyeliği (2013-2018), Türk Farmakopesi Doğal Ürünler Çalışma Grubu Üyeliği (2015-2018), Hacettepe Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (HÜGTAM) Müdürlüğü (2018-2021) görevlerinde bulunmuştur. 2011 yılından itibaren Strazburg'ta Avrupa Konseyi bünyesinde yer alan Avrupa Farmakopesi (EDQM) 13/B Uzmanlar Grubu Türkiye Delegesi olarak görev yapmaktadır. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim Üyesidir.

Hayykitap'tan Yayımlanan Kitapları

- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-2,* Aralık 2023
- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-1,* Kasım 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* Ocak 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* Kasım 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk,* Ekim 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* Eylül 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları,* Ağustos 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-1, Saç, Cilt ve Vücut Bakımı,* Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular,* 1. Baskı Mart 2021, 3. Baskı Haziran 2022
- *Tıbbi Çay Reçeteleri,* 1. Baskı Mart 2020, 3. Baskı Mayıs 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler,* 1. Baskı Kasım 2019, 7. Baskı Eylül 2022

Prof. Dr. Tayfun Ersöz

1980 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olmuş ve aynı yıl bu fakültenin Farmakognozi Anabilim Dalı'nda akademik yaşantısına başlamıştır. Tüm akademik aşamalarını bu anabilim dalında gerçekleştirmiş ve 2002 yılında profesör kadrosuna atanmıştır. Prof. Dr. Tayfun Ersöz, H.Ü. Eczacılık Fakültesi ve İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ndeki akademik görevlerinin yanı sıra, H.Ü. Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Başkan Yardımcılığı (2000-2003); Meslek Bilimleri Bölümü Başkanlığı (2003-2006), H.Ü. Eczacılık Fakültesi Döner Sermaye İşletmesi Koordinatörlüğü (2008-2012) görevlerini de üstlenmiştir. 2010-2016 yılları arasında da T.C. Sağlık Bakanlığı Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu'nda üye olarak görev yapmıştır. 2003-2005 döneminde Farmakognozi ve Fitoterapi Derneği (FFD) Yönetim Kurulu Üyeliği ve 2005-2007 döneminde Denetleme Kurulu Üyeliği görevlerinde bulunmuş olup, 2007-2018 yılları arasında bu derneğin bilim kurulunda ve 2015-2018 yılları arasında da yönetim kurulunda görev yapmıştır. Tıbbi bitkilerden etken madde izolasyonu, yapı tayini ile tıbbi bitkilerin etkilerinin incelenmesi, başlıca bilimsel çalışma konuları arasında yer almaktadır. Prof. Dr. Tayfun Ersöz, Mart 2016 tarihinde emekli olmuş, daha sonra 2016-2019 yılları arasında KKTC Lefke Avrupa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde öğretim üyesi olarak görev yapmıştır. 2020 yılından beri Avrupa Bilimsel Fitoterapi Birliği (European Scientific Cooperative on Phytotherapy-ESCOP) Bilimsel Komitesi Danışman Editörler Kurulu Üyesi olarak görev yapmaktadır.

Hayykitap'tan Yayımlanan Kitapları

- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-2,* Aralık 2023
- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-1,* Kasım 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* Ocak 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* Kasım 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk,* Ekim 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* Eylül 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları,* Ağustos 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-1, Saç, Cilt ve Vücut Bakımı,* Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular,* 1. Baskı Mart 2021, 3. Baskı Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler,* 1. Baskı Kasım 2019, 7. Baskı Eylül 2022

Prof. Dr. Bilge Şener

1974 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden birincilikle mezun oldu. 1977 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Farmakognozi alanında doktor unvanını aldı. 1981 yılında doçent ve 1987 yılında profesör oldu. 1982-2002 ve 2013-2016 yılları arasında kurucusu olduğu Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı, 1987-1994 yılları arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcısı ve 1994-1997 yılları arasında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı olarak görev yaptı. Ulusal ve uluslararası bilimsel organizasyon ve komisyonların başkanlık ve üyeliklerini, Avrupa Farmakopesi Türkiye Delegasyonu, Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Komisyonları Üyeliği görevlerini de ifa etmiştir. Biyoaktif doğal bileşiklerin tespiti ile ilgili konularda ulusal ve uluslararası dergilerde yayınlanmış makaleleri, derlemeleri, ulusal ve uluslararası kuruluşların desteklediği projeleri, kongre bildirileri bulunmaktadır. Farmakognozi ve fitoterapi lisansüstü eğitim programlarını da sürdürmüştür. Çalışma alanları arasında bitkisel ilaçların ve nutrasötiklerin kalite kontrolleri ve bunlarla ilgili mevzuat konuları da yer almaktadır. Prof. Dr. Bilge Şener, 23 Temmuz 2020 tarihinde emekli olmuştur. Halen International Center for Chemical and Biological Sciences-University of Karachi'de doktora programlarına katkı sağlamaktadır.

Hayykitap'tan Yayımlanan Kitapları

- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-2,* Aralık 2023
- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-1,* Kasım 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* Ocak 2023
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* Kasım 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk,* Ekim 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* Eylül 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları,* Ağustos 2022
- *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-1, Saç, Cilt ve Vücut Bakımı,* Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular,* 1. Baskı Mart 2021, 3. Baskı Haziran 2022
- *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler,* 1. Baskı Kasım 2019, 7. Baskı Eylül 2022

Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz

1992 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun olmuştur. 1994'de H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programına başlayarak araştırma görevlisi olarak atanmıştır. 1996 yılında yüksek lisansını ve 1999 yılında doktorasını tamamlamıştır. Farmakognozi ve Farmasötik Botanik alanında 2004 yılında doçent ve 2010 yılında profesörlük unvanını almıştır. Doktora eğitimi sonrasında Almanya Georg August Üniversitesinde araştırma faaliyetlerinde bulunmuştur. Farmakognozi alanında tıbbi bitkilerin fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları ve fitoterapi konusunda araştırmalar yapmakta ve eğitime katılmaktadır. Yönetiminde tamamlanan ve halen devam etmekte olan yüksek lisans ve doktora tez danışmanlıkları bulunmaktadır. Ulusal ve uluslararası dergilerde yayınlanmış makaleleri, derlemeleri, kitap bölümleri ve kongre bildirileri bulunmaktadır. Birçok ulusal ve uluslararası indekslerce taranan dergilerde ve projelerde değerlendirme ve hakemlik yapmıştır. Alanı ile ilgili olarak çeşitli dergilerde editörlük, editörler ve yayın kurulu üyeliği görevlerinde bulunmuştur. Devam etmekte olan, TÜBİTAK projelerinin yanı sıra çeşitli kuruluşlarca desteklenen 13 araştırma projesinde yer alarak çalışmalarını tamamlamıştır. 2003-2004 yılı Hacettepe Üniversitesi Bilimde Teşvik Ödülü'nü almaya hak kazanmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından 2017 yılında yayımlanan 'Türk Farmakopesi Doğal Ürünler Çalışma Grubu'nda yer almıştır. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda, Geleneksel ve Bitkisel Tıbbi Ürün İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu üyesi olarak görev yapmıştır. Hacettepe Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Merkezi Müdür Yardımcılığı görevini yürütmüştür. Halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı başkanlığını yürütmekte olup, eğitim ve araştırma faaliyetlerine devam etmektedir.

Hayykitap'tan Yayımlanan Kitapları

- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-2,* Aralık 2023
- *A'dan Z'ye Bitki İlaç Etkileşimleri-1,* Kasım 2023

İçindekiler

Önsöz **13**
Genel Tanımlar **16**
Özel Notlar **21**

Birinci Bölüm
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN MEKANİZMALARI **23**

İkinci Bölüm
KISALTMALAR
SÖZLÜK **37**

Üçüncü Bölüm
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ **63**
Ihlamur *Tilia cordata* Mill. ve diğer türler 65
Isırgan *Urtica dioica* L., U. *urens* L. 68
İngiliz Nanesi *Mentha x piperita* L. 76
Kahve *Coffea* L. türleri 83
Karabiber *Piper nigrum* L. 119
Karahindiba *Taraxacum officinale* F.H. Wigg. 135
Karnıyarık *Plantago indica* L. (Sin. Plantago psyllium L.) 143
Kediotu *Valeriana officinalis* L. 154
Kedipençesi *Uncaria tomentosa* DC. 170
Kekik *Thymus* L. türleri 179
Kenevir (Esrar) *Cannabis sativa* L. 185
Keten *Linum usitatissimum* L. 201
Meyan *Glycyrrhiza glabra* L. 210
Mürver *Sambucus nigra* L. 232
Oğulotu *Melissa officinalis* L. 238
Rezene *Foeniculum vulgare* Miller 243

Rodiola *Rhodiola rosea* L. 248
Sakızkabağı *Cucurbita pepo* L. 260
Sarı Kantaron *Hypericum perforatum* L. 265
Sarımsak *Allium sativum* L. 306
Saw Palmetto (Cüce Palmiye) *Serenoa repens* (W. Bartam) Small 322
Sibirya Ginsengi *Eleutherococcus senticosus* Maxim. 335
Sinameki *Senna alexandrina* Mill. 341
Soya *Glycine max* (L.) Merr. 353
Şerbetçiotu *Humulus lupulus* L. 363
Şeytan Pençesi *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meiss. 370
Tarçın *Cinnamomum* Schaeff. türleri 374
Tıbbi Papatya *Matricaria chamomilla* L. 394
Turnayemişi *Vaccinium macrocarpon* Aiton 402
Yabanmersini *Vaccinium myrtillus* L. 408
Yeşil Çay (Çay) *Camellia sinensis* (L.) Kuntze 414
Zencefil *Zingiber officinale* Roscoe 425
Zerdeçal *Curcuma longa* L. 441

Önsöz

Yaklaşık 150 yıl önce bütün ilaçlar doğal kaynaklardan elde edilmekteydi. Doğal kaynak denince akla hemen bitkiler gelse de hayvansal ve mineral kaynaklar da doğal ürün kaynağı kapsamı içinde yer almaktadır.

Tedavi edici pek çok bitki yanında, zehirli (toksik) olan bitkiler ile hem tedavi edici etkisi olup hem de çok zehirli olan bitkiler de bulunmaktadır.

Zehirli olmayan ve tedavi edici etkisi olan bitkiler, önceleri çay şeklinde kullanılmış, tıbbi bitkilerin popülaritesi arttıkça ilaç formuna (kapsül, tablet, standardize ekstre) getirilmiştir. 2000'li yılların başından itibaren ilaç formundaki bitkisel ürünlere rağbet artmaya başlamıştır.

Bitkiler, ekstre edilip standardize ekstre olarak tedavi edici etkileri nedeniyle kullanılabildiği gibi bitkilerden ilaç adayı olabilecek etkili hammaddeler de izole edilebilir. İzole edilen bu bileşikler ya doğrudan ilaç haline getirilerek kullanılır (morfin, kodein, digoksin vb) ya da model olarak kabul edilip daha düşük maliyetli sentetik ürünler tasarlanır. Bugüne kadar hiçbir sentetik ilaç molekülü doğal modeli olmadan tasarlanmamıştır.

Son yıllarda bitkisel ürünlere rağbetin daha da artması ve özellikle yaşlılar arasında bitkilerin tedavilerinde kullanılan ilaçlarla birlikte alınması ile tıbbi bitki-ilaç etkileşmeleri de gündeme gelmeye başlamıştır. Ancak bu durum uzun bir süre hiç dikkate alınmamış ve görmezden gelinmiştir. Uzun yıllardan beri uzmanlar tarafından çok iyi bilinen ancak bazı sağlık profesyonelleri için yeni bir keşif olarak değerlendirilen 'greyfurt suyunun ilaç metabolizmasını değiştirdiği' bilgileri ise çok da uzun olmayan bir süre önce şaşkınlık yaratmıştır. Bu bilgi ilk kez 1989 yılında yayınlanmış olmakla birlikte hekimlerin ve halkın bilgi sahibi olması çok daha sonra gerçekleşmiştir.

Ne yazık ki, bitkisel ürünlerin güvenliği konusunda yeterli bilgi sahibi olmadan bu tip ürünlerin tamamlayıcı tıp uygulamalarında kullanımları dünya çapında oldukça popülerdir. Günümüzdeki veriler ışığında bitkisel

ürünlerin ve konvansiyonel ilaçların eşzamanlı tüketiminin ciddi bir endişe kaynağı olduğu görülmektedir. Bitki-ilaç etkileşimi klinik olarak önemlidir. Bir dizi bitkisel ürün için potansiyel bitki-ilaç etkileşimi konusu klinik olmayan çalışmalardan elde edilmiş sonuçlara dayansa da bazı etkileşimler vaka raporları ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile belgelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda bitkiler ile ilaçlar arasında gözlenen farmakokinetik etkileşimlerin çeşitli mekanizmaları tanımlanmış, ilaçların emilimi, mide-bağırsak fonksiyonlardaki değişiklikler, metabolik enzimlerin ve taşıyıcı proteinlerin indüksiyonu veya inhibisyonu, ilaçların ve metabolitlerinin böbrekten atılımının değişimi gibi faktörler tespit edilebilmiştir.

Bitkilerin içerdiği fitokimyasalların farmakolojik özelliklerinden dolayı, farmakodinamik etkileşimlerin de meydana geldiği bilinmektedir. Etkiler sinerjistik, aditif veya antagonistik olabilir. Hastaların yetersiz geri bildirimi ve sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından etkileşimlerin hemen belirlenememesi, klinik olarak ilgili etkileşimlerin kapsamlı bir şekilde derlenmesini sınırlayan başlıca faktörler olarak tanımlanmaktadır. Dolayısı ile bu tip bilgiler kimi zaman anekdot raporları olarak ortaya çıkabilmektedir.

Sağlık profesyonelleri ve ilaç keşfi ile ilgili bilim insanları arasında etkileşim konusunda artan bir farkındalık düzeyi gereklidir. Etkileşimler ile ilgili mevcut bilgiler, klinik uygulamalar için yetersiz olduğundan, bu alanda klinik olarak daha fazla araştırma gereklidir.

Bitki-ilaç etkileşimlerinin klinik önemini netleştirmek ve belirlemek için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle terapötik indeksi dar ilaçlar (siklosporin, digoksin, hipoglisemikler, lityum, fenitoin, prokainamid, teofilin, trisiklik antidepresanlar ve varfarin gibi) alan hastaların bitkisel ürünleri kullanmaları önerilmemelidir. Terapötik indeksi dar olan tüm ilaçlar, bitkisel ürünlerle birlikte kullanıldıklarında ya daha fazla yan etkiye sahip olabilir ya da daha az etkili olabilirler.

Yıllardan beri tıbbi bitkiler ve etkileri konularında bilimsel araştırmalar yapan akademisyenler olarak, bitki-ilaç etkileşimleri konusunda hekimler ile eczacılar başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarına ve topluma bilimsel literatürlere dayalı ve sade bir dil kullanarak anlaşılır bir rehber hazırlamak ve toplum sağlığına katkı sunmak istedik.

2 cilt olarak düzenlediğimiz bu rehberin 1'inci cildinde çok kullanılan bitkilerden 29 tanesinin, 2'nci cildinde ise 33 tanesinin genel özellikleri,

formülleriyle birlikte kimyasal içerikleri, ilaçlarla etkileşim mekanizmaları ve sonuçları yer almıştır. Kitapta kullanılan kısaltmalar ve geçen tıbbi terimler KISALTMALAR ve SÖZLÜK bölümünde açıklanmıştır.

Uzun bir hazırlama sürecinden sonra elinizde tuttuğunuz bu kitabımızdan yararlanmanızı diler, saygılarımızı sunarız...

Prof. Dr. L. Ömür Demirezer
Prof. Dr. Tayfun Ersöz
Prof. Dr. Bilge Şener
Prof. Dr. Ayşe Kuruüzüm-Uz

Genel Tanımlar

Tıbbi Bitki

Tamamı veya herhangi bir organı ile hastalıkların tedavisinde, hastalıklardan korunmada, sağlığın sürdürülmesinde veya ilaç etkin bileşiklerinin elde edilmesinde kullanılan bitkiler.

Bitkisel Drog

Tıbbi bitkilerden hazırlanan ilaç hammaddeleri. Bütün, parçalanmış veya kesilmiş bitkiler, bitki kısımları, algler, mantarlar veya likenlerin işlenmemiş şekli olarak kullanılırlar. Genellikle kurudurlar. Bitkisel droglar standardize edildikten sonra bitkisel ilaç hazırlamada kullanılır.

Bitkisel drogların standardizasyonu için gerekli olan özellikler, her drog için ayrı ayrı hazırlanan Farmakope monografl arında verilir. Bir bitkisel droğun Farmakopeye veya diğer monograf kitaplarına girebilmesi için geleneksel kullanımdan geliyor olması önemlidir. Bir bitkisel droğun geleneksel kullanımdan geliyor olması etkinliğinin ve güvenliliğinin kanıtlanmış olması anlamına gelmektedir.

Farmakope

İlaç üretiminde kullanılan doğal ve sentetik kaynaklı etkin ve yardımcı maddelerin özelliklerinin, nitel ve nicel çözümleme yöntemlerinin yer aldığı, ilaç hazırlanmasında yasal ve bilimsel olarak uyulması gereken ulusal ve uluslararası kuralları ve yöntemleri içeren yasa niteliğindeki resmi kitaplar.

Farmakope, etkin ve yardımcı maddelerin genel özellikleri yanında kalite kontrolleri, standardizasyon gibi konular için gerekli olan spesifikasyonların yer aldığı monografl ardan oluşur.

Monograf Kitabı

Konu ile ilgili tüm makaleleri bilimsel dergilerden toplama, karşılaştırma, analiz edebilme, bütünleyebilme, sentezleyebilme yetisine sahip olan yazarlar tarafından bilimsel literatürler kullanılarak hazırlanan, belirli bir uzmanlığa dayanan bilgileri içeren ve diğer uzmanların kullanımına sunulan bilimsel derleme kitabı.

Bitkisel Drog Preparatı

Bitkisel droglardan bir işlem (toz etme, ekstraksiyon, distilasyon, sıkma, fraksiyonlama, yoğunlaştırma veya fermentasyon) sonucu hazırlanan bitkisel ilaç hammaddeleri.

Bu hammaddeler toz edilmiş droglar, ekstreler, tentürler, uçucu yağlar, sabit yağlar ve usareler olarak bilinir.

Toz Edilmiş Bitkisel Drog

Bitkisel drogların toz edilmesi sonucu hazırlanan ürün. Özellikleri Farmakopelerdeki 'Genel Bitkisel Drog' monografılarına uymalıdır.

Standart Toz Drog

Standartlığı sağlamak için toz edilmiş bitkisel drogların laktoz veya başka bir katkı maddesi ile karıştırılması ile hazırlanan ürün. Özellikleri Farmakopelerdeki 'Genel Bitkisel Drog' monografılarına uymalıdır.

Çay

Bitkinin ilgili kısımlarından infüzyon, dekoksiyon veya maserasyon yöntemleri ile hazırlanan sulu çözeltiler.

İnfüzyon (Demleme)

Parçalanmış bitki kısmı (veya bitki karışımı) üzerine kaynar su ilave edilir, karıştırılır, kapağı kapatılarak 15-20 dakika demlenir, süzülür, ılık ve taze tüketilir. Genellikle toprak üstü kısımları (herba) veya yaprak ya da çiçek gibi kısımları kullanılan bitkilere uygulanır.

Dekoksiyon (Kaynatma)

Parçalanmış bitki kısmı (veya bitki karışımı) üzerine soğuk su ilave edilir, kaynayıncaya kadar ısıtılır, ardından ısı düşürülür ve düşük ısıda sık sık karıştırılarak 30 dakika bekletilir. Sıcakken süzülür. Genellikle kök, kabuk, odun gibi sert kısımları kullanılan bitkilere uygulanır.

Maserasyon (Islatma)

Parçalanmış bitki kısmı (veya bitki karışımı) üzerine soğuk su ilave edilir, birkaç saatten birkaç güne kadar değişen sürelerde, oda sıcaklığında bekletilir. Ara sıra çalkalanır veya karıştırılır, süzülür, soğuk olarak veya ısıtılarak içilir. Özellikle müsilaj içeren (ebegümeci çiçek ve yaprakları ile keten tohumu vb) droglarda kullanılır. Çünkü sıcaklık, müsilajlı maddelerin akışkanlığını azaltarak süzülmesini güçleştirir. Ayrıca çaya geçmesi istenmeyen etkili maddeler varsa ve bu maddeler sıcak suda daha fazla çözünüyorsa maserasyon yapmak daha uygun bir yöntemdir.

Tentür

Parçalanmış bitki kısımlarının etanol-su karışımında bekletilmesi sonucu hazırlanan ürün. Etanol kullanılarak bitki kısımlarının suda çözünemeyen etkili bileşiklerinin çözünmesi sağlanır. Hangi bitki kısmının kullanılacağı, kullanılacak bitkiye göre değişir. Kullanılacak etanol-su oranları bitki kısmının kimyasal içeriğine ve beklenilen etkiye göre ayarlanır. Genellikle damla şeklinde dahilen kullanılır. Haricen kullanılan tentürler de vardır.

Tentür hazırlamak için kurutulmuş bitki kullanılıyorsa, genellikle 1 kısım bitki kısmı, 4 kısım sıvı (1:4); taze bitki kullanılıyorsa, 1 kısım bitki kısmı, 1 kısım sıvı (1:1) oranları kullanılır. Bitkilere göre farklı oranlar kullanılabilir. Gerekli oranlar, kitabın ilgili kısımlarında belirtilmiştir.

Ekstre (Özüt)

Özellikleri farmakope monografılarına uygun olan bitkisel droglardan, çeşitli çözücüler kullanılarak yapılan tüketmeler sonucu hazırlanan, etkili bileşik veya bileşikleri ya da markör (işaretleyici) bileşikleri çözünmüş ve yoğun halde bulunduran sıvı, yarı katı, yumuşak veya kuru ürün.Özellikleri farmakopelerdeki 'Ekstreler' monografılarına uymalıdır.

Standart Ekstre

Bilimsel olarak tedavi edici bir etkiye sahip bileşik veya markör (işaretleyici) ya da bileşik gruplarının farmakopede belirtilen sınırlar içerisinde ayarlanması ile hazırlanan ekstre.

Bitkisel ilacın elde edildiği bitkinin yetiştiği yer, mevsim koşulları, bitki kısımlarının toplandığı mevsim gibi çok çeşitli faktör, bitkisel ilacın içindeki etkili madde veya maddelerin miktarını ve dolayısıyla etkisini değiştirebilmektedir. Bu gerekçeyle bitkilerden hazırlanan tedaviye yardımcı ürünlerin standardize edilmesi son derece önemlidir. Standardize bitki ekstreleri doğrudan modern tedavide kullanılmaktadır.

Rafine Ekstre

Tedavi edici özelliğe sahip bileşiklerin miktarını artırmak ve/veya diğer istenmeyen maddelerin içeriğini azaltmak veya onları tamamen ortamdan uzaklaştırmak için yapılan işlemler sonucu elde edilen ekstre.

Drog Ekstre Oranı (DER)

Ekstre elde edilmesi için kullanılan bitki kısmının elde edilen ekstre miktarına oranı.

Örnek: DER 10:1 ise, 1 kısım kuru ekstre elde etmek için 10 kısım drog veya 10 kısım kuru ekstre elde etmek için 100 kısım drog kullanıldığı anlamına gelir.

Not: Tentürlerde verilen hazırlama oranları da DER değerleridir.

Bitkisel İlaç

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre; hastalıkları tedavi etmek veya hastalıklardan korunmak amacı ile hazırlanmış, bitkisel drogları veya karışımlarını olduğu gibi veya bitkisel karışımları halinde, etkili kısım olarak taşıyan bitmiş, etiketlenmiş, tıbbi ürün veya müstahzar. Ham ya da işlenmiş halde bitki kısımlarını taşır; kimyasal olarak tanımlanmış maddeler taşımaz.

Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun tanımına

göre; bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye'de veya Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az 15 yıldır, diğer ülkelerde ise 30 yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış; terkip ve kullanım amaçları itibarıyla, hekimin teşhis için denetimi ya da reçetesi veya tedavi takibi olmaksızın kullanılması tasarlanmış ve amaçlanmış olan, geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları bulunan, oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzar.

Gıda Takviyesi

T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı'nın tanımına göre; normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, amino asit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürün. Bu ürünler herhangi bir endikasyon belirtilerek piyasada satılamazlar.

Nutrasötik

Bir besinde bulunan ve etkili olduğu kabul edilen bileşeni, gıda olmayan bir taşıyıcı içerisinde ve besindeki miktarından çok daha yüksek miktarlarda taşıyan; ağızdan alınmak üzere tablet, kapsül veya sıvı şekillerde hazırlanmış ürün.

Bitkisel Tıbbi Ürünlerde Kalite, Güvenlilik ve Etkililik

Bitkisel tıbbi ürünlerin etkinliği ve güvenliliği, bitkisel drog veya droğun elde edildiği tıbbi bitkilerin geleneksel kullanımdan gelmesine bağlıdır. Bitkisel tıbbi ürünlerin hazırlanmasında kullanılan bitkisel droglar, Farmakope monograflarına uygun olmalıdır. Bitkisel tıbbi ürünler insan sağlığıyla ilgili tedaviye yönelik endikasyonları içerdiğinden konvansiyonel ilaçlarda olduğu gibi kalite, güvenlilik ve etkililikle ilgili koşulları sağlamalıdır.

Özel Notlar

Genel anlamda; ilaç kullanan kişilerin ilaçları ile beraber bitkisel ürün kullanımından kaçınmaları en güvenli uygulama olacaktır. Ancak ilaçları ile birlikte bitkisel ürün kullanmak arzusunda olan bireylerin, bu konuda eczacı ve hekimlerine mutlaka bilgi vererek onların görüş ve önerilerini almaları, kendi sağlıkları açısından son derece önemlidir.
Ciddi sistem hastalıkları (kalp ve dolaşım bozuklukları, yüksek tansiyon, böbrek yetmezliği, KOAH, diyabet, epilepsi, depresyon, AIDS, COVID-19 vb.) bulunan kişilerin ve kanser hastalarının tedavileri süresince hekim veya eczacılarına danışmadan bitkisel ürün kullanmamaları uygun olur.
İlaç kullanma durumunda olan hamilelerin ve emziren kadınların bu süreçte bitkisel ürün kullanımından kaçınmaları yararlı olur.
Hekim ve eczacıların hastalarının sağlık ve hastalık öykülerini alırken bitkisel ürün kullanıp kullanmadıklarını da sorgulamaları, ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarının öngörülebilmesi ve önlenmesi açısından yararlı olacaktır.
Kitap içerisinde bitki-ilaç etkileşimlerini gösteren tablolarda herhangi bir karışıklığa neden olmamak için müstahzar adlarına yer verilmemiş; sadece ilaç grupları ve ilaç etken maddeleri belirtilmiştir. Okuyucular kendi ilaçlarının prospektüsünden (KÜB/KT: Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatı) etki grubunu ve etken maddesini bularak tablolardan yararlanmalıdır.
Tablolarda bitkisel ürünlerin söz konusu olan ilaçlarla etkileşmelerinde klinik çalışma sonuçları esas alınmıştır. Klinik çalışmaların bulunmadığı veya az bulunduğu durumlarda vaka raporu, *in vivo, ex vivo* ve *in vitro* deney sonuçlarına ait bulgulardan da okuyucuya genel bir fikir vermek ve bu konuda uyarmak için yararlanılmıştır.
Tüm bitkisel ürünler aynı kalitede üretilmediği için markalar dikkatlice araştırılmalı; gerekirse ürünün kalitesi konusunda bir eczacıya danışılmalıdır.

- Okuyucuların 'gıda takviyesi' adı altında piyasada yer alan bitkisel ürünlerin T.C. Sağlık Bakanlığı'nın denetimlerine tabi olmadığını; bu ürünlerin üzerinde herhangi bir analiz zorunluluğunun bulunmadığını ve bu ürünlerin tedavi amacıyla kullanılamayacağını unutmamaları gerekir.
- Tıbbi bitkiler ve onlardan hazırlanan bitkisel ürünler konusunda daha geniş bilgi almak isteyen okuyucular *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler* [1] kitabından yararlanabilirler.

[1] Demirezer, LÖ, Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı Kasım 2019, 7. Baskı Eylül 2022, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).

Birinci Bölüm

BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Genel Bilgiler

BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN MEKANİZMALARI

- Farmakokinetik Etkileşimler
- Farmakodinamik Etkileşimler

Bitki-İlaç Etkileşimleri

Genel Bilgiler

Bitkisel ürünlerin kullanımı, 2000'li yılların başından itibaren dünya genelinde oldukça hızlı bir artış göstermiştir. Bitkisel ilaçlar veya diğer bitkisel ürünler, pek çok kişi tarafından iyileşmeyi ve daha sağlıklı bir yaşam tarzını sağlayan doğal ve güvenli alternatif kaynaklar olarak kabul edilmektedir. Bitkisel ürünlerin bu yaklaşımla ele alınmaları bugün tüm dünyadaki kullanımlarının da giderek artmasındaki ana neden olarak görülmektedir. Ancak bitkisel ürünlere gösterilen bu ilgi ve küresel pazarda sunulan ürün çeşitliliği, ürünlerin standardizasyonları ve kalite kontrolü ile ilgili sorunların yanı sıra ilaçlar ile oluşabilecek etkileşimler gibi ciddi bir konuyu da gündeme taşımıştır (Izzo, 2012; Izzo *ve ark.*, 2016).

Reçeteli ilaç kullanıcılarının ve ciddi kronik hastalığı olan kişilerin çoğunun kendi tedavilerindeki ilaçlarla birlikte bitkisel ürünleri de kullandıkları bilinmektedir (Awortwe *ve ark.*, 2019). Bitkisel ürünler ve ilaçların birlikte kullanımının en önemli klinik sonucu bitki-ilaç etkileşimleri şeklinde ortaya çıkmaktadır. İlaç ve bitkisel ürünlerin eş zamanlı kullanımları ile ilgili potansiyel riskler hastalar tarafından yeterince anlaşılmamış olduğu gibi bu konuda sağlık uzmanları arasında da sınırlı bilgi birikimi bulunduğu görülmektedir. Gerek kliniklere yansıyan vaka raporları ve gerekse yapılan çalışmalardan alınan sonuçlar bu ürünlerin bazılarının birlikte kullanılan ilaçlar ile etkileşerek istenmeyen sonuçlara yol açabileceğini açıkça ortaya koymaktadır (Tsai *ve ark.*, 2012). Bu konu son yıllarda yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların yanı sıra klinik çalışmalarla da aydınlatılmaya çalışılmaktadır. (Fasinu *ve ark.*, 2012; Izzo *ve ark.*, 2016).

Tıbbi bitkiler, değişik organlarında fenolik bileşikler (tanenler, ligninler, kinolonlar vd.), fenol glikozitleri (flavonoitler, antrasen türevleri, siyanogenetik bileşikler vd.), terpenoitler (iridoitler, sekiterpenler, saponinler, karotenoitler, steroitler) alkaloitler, peptitler, şekerler (glukoz, fruktoz, sakaraoz, mannoz vd.), polisakkaritler (zamk ve müsilajlar), reçineler, uçucu

yağlar gibi değişik sınıflardan kimyasal yapılar taşıyan canlılardır (Singh *ve ark.,* 2015). Bu nedenle, bitkilerden hazırlanan ürünlerin kimyasal bileşimi ve biyolojik aktivitesi de bitki materyalinin kalitesi ve kimyasal bileşimi ile doğrudan ilişkilidir. Tek bir bitkinin çok sayıda biyoaktif bileşik taşıması ve her birinin etkiye ve ilaçlarla etkileşime farklı derecelerde katkıda bulunması bitki-ilaç etkileşimlerinin altında yatan mekanizmaların açıklanmasını zorlaştırmaktadır. Bugüne kadar yayınlanan bitki-ilaç etkileşim çalışmalarında kullanılan ürünlerin bir kısmının ulusal ve uluslararası farmakopelerdeki (örn. Avrupa Farmakopesi) şartları yerine getiren standardize ürünler olduğu; fakat oldukça büyük bir bölümünün ise tıbbi düzeyde değerlendirilmelerinin mümkün olmadığı görülmektedir. Ürünlerin standardize edilmemiş olması, yan etki ve etkileşim riskinin artmasına yol açan ana faktörlerden birisidir. Öte yandan hastaların bitkisel ürünlere karşı olumlu yaklaşımları, onların bu ürünleri kullanırken hekimlerine bilgi vermemelerine de neden olmakta; bu durum da olası sorunları değerlendirmeyi ve önlem almayı güçleştirmektedir (Hu *ve ark.*, 2005).

Bitkisel ürünler ile özellikle merkezi sinir sistemi ilaçları, kalp-damar sistemi ilaçları, bağışıklık sistemine etki eden ilaçlar ve onkolojik ilaçlar arasında sık ve ciddi etkileşimlerin olduğu görülmektedir (Awortwe *ve ark.,* 2019; Grimstein ve Huang, 2018; Izzo, 2012; Izzo *ve ark.*, 2016). Bildirilen etkileşimler açısından yoğun bir şekilde belgelenen tıbbi bitki ve ürünler arasında *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron; St. John's wort), *Ginkgo biloba* (Ginkgo), *Allium sativum* (Sarımsak), *Silybum marianum* (Devedikeni), *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) ve *Echinacea* türleri (Ekinezya) ile greyfurt suyu ilk sıraları almaktadır (Butterweck *ve ark.*, 2004; Choi *ve ark.*, 2011; Hu *ve ark.,* 2005; Tsai *ve ark.*, 2012; Williamson *ve ark.*, 2009).

Bitkisel ürünlerin konvansiyonel ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanılması sonucunda ortaya çıkan etkileşimler hasta, ilaç ve bitkisel ürün ile ilgili çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçların (örn. digoksin) plazma konsantrasyonlarında oluşacak en ufak bir artış bile ciddi yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir (Butterweck *ve ark.*, 2004; Costache *ve ark.*, 2019; Parker *ve ark.*, 2003).

Bitkiler ile ilaçlar arasında görülen etkileşimlerin bağlı olduğu ana faktörleri aşağıdaki şekilde özetlemek mümkündür:

a. *Hastaya bağlı faktörler*

Yaş

Beslenme düzeyi

Genetik polimorfizm
Genel sağlık durumu
Çoklu ilaç kullanımı

b. ***İlaçla ilgili faktörler***
Doz
Uygulama yolu
İlaca maruz kalma süresi
Aktif metabolitlerin oluşması
İlacın yarılanma ömrü
İlacın tedavi gücü ve spektrumu

c. ***Bitkisel ürüne bağlı faktörler***
Botanik açıdan doğru tanımlama
Kimyasal yapı
Katıştırma (başka bitki, kimyasal madde vb.)
Kirlilikler (ağır metaller, pestisit kalıntıları)
Hazırlama yöntemi
Standardizasyon
Saklama koşulları

d. ***Farmakokinetik parametreler***
Emilim
Dağılım
Metabolizasyon
Atılım

e. ***Farmakodinamik profil***
Aditif etkileşim
Sinerjistik etkileşim
Antagonistik etkileşim

Sadece bitkisel ürünler değil, aynı zamanda bazı gıdalar, baharatlar, nutrasötikler ve içecekler de ilaçlarla etkileşime girebildiğinden potansiyel etkileşimlerin sayısı sınırsızdır. Bu nedenle bitki-ilaç etkileşimlerinin kapsamlı olarak taranması, bu konuda uygun bilimsel çalışma koşullarında düzenlenecek kontrollü araştırmaların yapılması ilaç güvenliğini geliştirmek ve hasta sağlığını korumak açısından kaçınılmaz olmaktadır.

Bitki-İlaç Etkileşimlerinin Mekanizmaları

Hastaların tedavileri süresince ilaçları ile birlikte bitkisel ürün kullanmaları sonucunda, bitkisel ürünlerle ilaçlar arasında çeşitli etkileşimler ortaya çıkmaktadır. Bu konu genel olarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile klinik araştırmalardan alınan sonuçlara ve vaka raporlarına dayanılarak yorumlanmaya çalışılmaktadır.

Bitkisel ürünlerde yer alan aktif bileşikler ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan enzimleri veya ilaçları vücut içerisinde taşıyan sistemleri etkileyerek ilaç etkisinde değişikliğe yol açabilirler. Bitki-ilaç etkileşimlerinin çoğu ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan enzimlerin indüklenmesinden veya inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Enzim indüksiyonu: İndüksiyon, normal fizyolojik değerlerden daha yüksek protein seviyelerine yol açan mRNA transkripsiyonunun artışı sonucunda bağırsak ve karaciğerdeki enzimlerin aktivitesinde görülen artış olarak tanımlanır. Metabolize edici enzimlerin indüklenmesi, yetim nükleer reseptörlerin (pregnan X reseptörü [PXR] ve kurucu androstan reseptörü [CAR]) yer aldığı bir mekanizma aracılığı ile gerçekleşir. Enzim indüksiyonu sonrasında ilaçların kan plazmasındaki düzeyleri terapötik düzeyin altına iner ve tedavide başarısızlık söz konusu olur.

Enzim inhibisyonu: Bitkisel ürünler tarafından oluşturulan enzim inhibisyonları karaciğer ve/veya bağırsaklardaki metabolize edici enzimlerin aktivitelerinin baskılanması şeklinde ortaya çıkar. İnhibisyonlar genel olarak üç kategoriye ayrılır: Tersinir inhibisyon (tersine çevrilebilir inhibisyon), yarı-geri döndürülemez inhibisyon ve geri döndürülemez inhibisyon. Tersinir inhibisyon, genel olarak ilaç etkileşimlerinde sık görülen inhibisyon çeşididir ve rekabetçi (yarışmalı) inhibisyon, rekabetçi olmayan (yarışmasız) inhibisyon ve karışık inhibisyon şeklinde alt gruplara ayrılır. Bitki-ilaç etkileşimlerinde özellikle rekabetçi ve rekabetçi olmayan inhibisyonlara rastlanmaktadır. Enzim inhibisyonu sonucunda bağırsak ve hepatik metabolizma baskılandığı için ilaçların plazma düzeylerinde beklenmedik artışlar görülebilir. Enzim inhibisyonunun

klinik açıdan en önemli sonucu, azalan hepatik klirens nedeniyle ortaya çıkan ilaç birikimidir. Bu birikim doğrudan ilaç toksisitesine yol açar. Enzim inhibisyonunun yarattığı toksik etkiler, özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlarda ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (Fasinu *ve ark.*, 2012; Rambola *ve ark.*, 2020).

Bitkisel ürünler ile ilaçlar arasında da ilaç-ilaç etkileşimlerine benzer şekilde farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler görülür.

Farmakokinetik Etkileşimler

Farmakokinetik etkileşimler bir ilacın kandaki konsantrasyonunu ve farmakolojik etkisini doğrudan etkileyen; ilacın emilim, dağılım, metabolizasyon veya atılım süreçlerinde görülen etkileşimlerdir. Bu etkileşimler ilacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan [AUC], maksimum plazma konsantrasyonu [C_{max}], plazmadaki yarılanma ömrü [$t_{1/2}$] gibi önemli farmakokinetik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğu zaman klinik açıdan bir önem kazanır. Farmakokinetik etkileşimler sonrasında ilaç dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir (Asher *ve ark.*, 2017; Shi *ve ark.,* 2012).

I. Emilim Aşamasındaki Etkileşimler

Bitki-ilaç etkileşimlerinde görülen ilk önemli etkileşim, alınan ilacın emiliminin değişmesidir. pH'a bağlı değişiklikler bazı ilaçların (örn. etokonazol) absorpsiyonunu değiştirebilir veya kompleksleşme ve şelasyon yoluyla çözünmeyen komplekslerin oluşumu ile ilacın emilimi düşebilir. Bağırsak hareketliliği de bu konuda önemli bir değişime neden olabilir. Örneğin, *Cassia senna* (Sinameki) bitkisi taşıdığı antrasen türevleri nedeniyle gastrointestinal sistemin hareketliliğini artırarak ilaçların gastrointestinal sistemden geçiş süresini kısaltır ve emilimlerinin azalmasına yol açar. *Linum usitatissimum* (Keten) bitkisinin tohumları, birlikte alınan bazı ilaçları bağlayarak emilimlerini güçleştirir ve ilacın etkisinin düşmesine neden olur (Demirezer *ve ark.*, 2022; Kuhn, 2002; Singh *ve ark.*, 2015).

II. Metabolizasyon Aşamasındaki Etkileşimler

Bitki-ilaç etkileşimlerinin en sık görüldüğü aşama, ilaçların metabolize oldukları aşamadır. İlaçların çoğu böbrekler, safra veya diğer yollarla atılmadan önce ağırlıklı olarak karaciğerde veya diğer dokularda (akciğerler, böbrekler, gastrointestinal sistem ve deri) metabolize olurlar.

İlaçların metabolizasyonları faz I ve faz II aşamalarda gerçekleşir. Faz I aşamasında ilaçlar oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon reaksiyonlarına uğrarlar. Bu işlemler sonunda ilaçlar veya metabolitleri faz II aşamasına hazırlanmış olur. Faz II reaksiyonları ise ilaç metabolitlerinin detoksifikasyonuna yönelik konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini kapsar.

İlaçların metabolizasyonunda ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri ile üridin difosfat-glukuronoziltransferaz (UGT) konjuge edici enzimler, adenozin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) ilaç alım/çıkış taşıyıcıları, organik anyon taşıyan polipeptitler (OATP) ve diğer bazı enzimler (örn. flavin taşıyan monooksijenazlar, monoamin oksidaz, karboksilesteraz) ile bazı peptitler rol oynar. CYP ve UGT enzimleri ilaçları suda daha çözünür hale getirir ve böylece vücuttan atılmasını kolaylaştırırken, ABC taşıyıcıları (örn, P-glikoprotein [P-gp]) ve OATP taşıyıcıları) ilaçların ve metabolitlerinin çeşitli vücut bölmelerinden taşınmasında görev alırlar (Asher *ve ark.*, 2017; Butterweck *ve ark.*, 2004; Fasinu *ve ark.*, 2012; Mazzari *ve* Prieto, 2014; Na *ve ark.*, 2011).

A. Faz I Metabolizasyonları

Faz I metabolizasyon aşaması ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri tarafından gerçekleştirilir. CYP450 izoenzimleri 'heme' grubu taşıyan proteinler olup ağırlıklı olarak karaciğerde ve bağırsak, böbrek, akciğer ile beyinde bulunurlar. Şu anda 50'den fazla insan CYP izoenzimi izole edilmiştir. CYP450 izoenzimleri amino asit sıralamasındaki benzerliklere bağlı olarak gruplara ve alt gruplara ayrılırlar. Gruplar rakamlarla, alt gruplar büyük harflerle ve her bir enzim de alt grup harfinden sonra gelen bir rakamla ifade edilir (örn. CYP1A2, CYP3A4).

CYP450 izoenzimleri ilgili dokuların düz endoplazmik retikulumunda bulunur. Aromatik ve alifatik hidroksilasyon, indirgeme, hidroliz, epoksidasyon, N-dealkilasyon, O-dealkilasyon, S-dealkilasyon, oksidatif deaminasyon, N-oksidasyon, S-oksidasyon, fosfotiyonat oksidasyonu, dehalojenasyon, ve alkol oksidasyonu gibi reaksiyonlar yoluyla çok sayıda ilaç sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir (Fasinu *ve ark.*, 2012; Mazzari *ve* Prieto, 2014; Yüksel, 2001).

CYP450 izoenzimleri arasında CYP1, CYP2 ve CYP3 izoenzimlerinin ilaçların %90 kadarının metabolizasyonunda rol aldığı görülmektedir. Bitkisel ürünlerin özellikle CYP3A4 ve CPY2C9 başta olmak üzere CYP2D6, CYP1A2, CYP2E1 ve CYP2C19 aktivitelerini etkiledikleri gösterilmiştir.

CYP3A4 izoenzimi, toplam sitokrom enzimlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmakta ve ilaçların %50-60 kadarını metabolize etmektedir (Gezmen-Karadağ *ve ark.* 2013; Na *ve ark.*, 2011). Bu etkileşimler sonrası ilaçların plazma düzeyleri değişir ve farmakolojik etkilerinde görülen azalma veya artmaya bağlı olarak ilaçlarla ilgili yan etkiler veya toksik etkiler görülebilir (Boullata, 2005; Dülger, 2012; Gezmen-Karadağ *ve ark.*, 2013; Singh *ve ark.*, 2015; Tirona *ve* Bailey, 2006; Zhou *ve ark.*, 2003, 2004).

Bireyler arasında görülen ve genetik polimorfizm olarak tanımlanan genetik yapısal farklılıklar da ilaçların metabolizasyonunda önemli bir rol oynar. Genetik polimorfizm iki alt grupta incelenir:

a. Hızlı metabolize ediciler: Bu kişilerde enzim aktivitesi yüksektir ve ilaçlar hızla metabolize edilerek atılır. Bu grupta yan etkiler daha az izlenir.

b. Yavaş metabolize ediciler: Bu kişilerde enzim aktivitesi düşüktür ve bu kişiler yan etkilere daha duyarlıdır.

CYP2B6, CYP2D6, CYP1A2 ve CYP2E1 gibi bazı izoenzimler üzerinde polimorfizm görülürken, CYP3A4 izoenzimi polimorfizm göstermez. Polimorfizm ırklar arasında da farklılıklar gösterebilir. Örneğin CYP2D6 beyaz ırkta %5-10 oranında, sarı ırkta ise %1-2 oranında inaktiftir (Yüksel, 2001).

B. Faz II Metabolizasyonları

Faz II aşamasında, faz I aşamasında oluşan ilaç metabolitleri üzerinde üridin difosfoglukuronozil transferaz (UGT), sülfotransferaz (SULT), glutatyon S-transferaz (GST) veya N-asetil transferaz (NAT) enzimleri aracılığı ile glukuronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemleri gerçekleşir. *UDP-glukuronozil transferaz* enzimleri (UGT) 18 değişik enzimi içeren bir gruptur ve bu grup enzimler tüm ilaçların %35 kadarının faz II aşamasındaki glukuronidasyonundan sorumludur (Na *ve ark.*, 2011). Bitkisel ürünler UGT, SULT, GST ve NAT enzimlerini inhibe ederek veya indükleyerek bunların substratı olan ilaçların metabolizasyonlarını etkileyebilirler (Boullata, 2005; Costache *ve ark.*, 2019; Fasinu *ve ark.*, 2012; Hardwick *ve ark.*, 2013; Singh *ve ark.*, 2015).

III. Dağılım ve Atılım Aşamasındaki Etkileşimler

İlaçları vücut içerisinde taşıyan protein sistemleri geniş bir aile oluşturur. İnsanda dört ana grup taşıyıcı protein bulunur: i) ATP bağımlı taşıyıcılar (ATP Binding Cassette; ABC), ii) İyon kanalları, iii) Sekonder

taşıyıcılar (Solute Carrier Transporters; SLC), iv) Sınıflandırılmamış taşıyıcılar. Bitkisel ürünler, ilaç taşıyıcı protein sistemlerini etkilemek suretiyle ilaçların vücut içerisindeki dağılımlarını ve vücuttan atılımlarını değiştirebilirler. Bu durumda da tedavide başarısızlıklar ve bazı istenmeyen yan etkiler gibi olumsuz durumlar ortaya çıkabilir. (Costache *ve ark.*, 2013; Kara Pala *ve ark.*, 2013; Oga *ve ark.*, 2016).

ABC taşıyıcıları, hücre zarında yer alan ve özellikle ilaç ile ilaç metabolitlerinin taşınmasından sorumlu olan proteinlerdir. Bu taşıyıcılar ilaçların bağırsaklardan atılmasında, karaciğerde ilaçların safraya atılmasında ve böbrekte ilaçların tübüler lümene atılmasında görev yaparlar. ABC grubu proteinlerin önemli üyeleri şunlardır: P-glikoprotein (P-gp; ABCB1), çoklu ilaç direnci bağlantılı proteinler (MRP-1; ABCC1 ve MRP-2; ABCC2) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP; ABCG2). Sekonder taşıyıcı sistemler de ilaçların taşınmasında rol oynayan ve özellikle ilaçların hücre içine alım işlevlerinde görev alan önemli bir gruptur. Bu grupta yer alan başlıca proteinler anyon taşıyıcı polipeptitler (OATP), organik anyon taşıyıcılar (OAT) ve organik katyon taşıyıcılardır (OCT). Bazı bitkiler taşıyıcı sistemler üzerinde etkileşim göstererek ilaçların hedef bölgeye taşınmasını bozabilirler. Örneğin *Curcuma longa* (Zerdeçal) MRP-1 üzerindeki etkisi ile vinkristin, vinblastin, irinotekan gibi bazı kanser ilaçlarının etkilerini bozabilir (Fasinu *ve ark.*, 2012).

P-Glikoprotein (P-gp), beyin kapiller endotel hücresine geçen ilaçları kapiller içine geri pompalar. P-gp ve benzeri proteinlerden oluşan bir dışa atım (efflux) pompası bulunmaktadır.

İlaçların beyine geçişlerinde lipofilite önemli bir faktör olmasına rağmen pek çok lipofilik ilacın beyne geçişi zayıftır (Lin *ve* Yamazaki, 2003; Urquhart *ve* Kim, 2009). İmmünohistokimyasal çalışmalarda P-gp'nin beyin kapiller endotel hücrelerinde ve ayrıca beyin-omurilik sıvısını (BOS) üreten sıkı kavşaklı koroid pleksus epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (Urquhart *ve* Kim, 2009; Fromm, 2000). Lipofilik bazı ilaçların beyine düşük oranda geçmelerinin, P-gp'nin dışa atım fonksiyonundan kaynaklandığı bildirilmektedir. Bu dokularda eksprese olan P-gp, kan-beyin ve kan-serebsrospinal sıvı bariyerini oluşturarak ilaçların beyin ve omurilik dokusu ile BOS'a geçmelerini engellemek ve geçmiş olanları kana geri atmak suretiyle ilaçların dağılımında önemli rol oynamaktadır.

P-gp, kan-beyin, kan-serebrospinal sıvı, kan-testis ve kan-plasenta gibi çeşitli kan doku bariyerlerini oluşturmaktadır. P-gp substratlarının ağız yolundan P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanılması, substrat ilaçların terapötik etkilerini artırabileceği gibi yan etkilerinin ve toksisitelerinin artmasına da sebep olabilmektedir. Diğer yandan P-gp substratlarının P-gp indüktörleri ile birlikte kullanılması substrat ilaçların biyoyararlanımlarının azalmasına ve terapötik etkilerinin azalmasına yol açabilmektedir (Aypak *ve* İnci, 2017).

Aynı anda hem CYP izoenzimleri hem de P-gp üzerinde etkili olabilen bitkiler her iki sistemin ayrı ayrı veya birlikte substratı olan ilaçlar ile etkileşime girerler. Örneğin, *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron), *Allium sativum* (Sarımsak) veya greyfurt suyu hem CYP3A4 izoenzimini hem de P-glikoprotein'i indükleyebilir ve bunun sonucunda bu sistemlerin substratı olan ilaçların plazma düzeylerini düşürerek etkilerinin azalmasına neden olurlar (Fasinu *ve ark.*, 2012; Grimstein *ve* Huang, 2018; Izzo, 2012).

Bazı bitkiler tübüler sekresyonu inhibe ederek veya tübüler geri emilim ya da glomerüler filtrasyon fonksiyonlarını etkileyerek ilaçların böbreklerden atılımlarını değiştirebilir, bazıları ise doğrudan tübülleri tahriş edebilir. Örneğin, *Callilepis laureola* (Afrika papatyası) proksimal kıvrımlı tübüllere ve henle halkasına zarar verir. Bazı bitkilerin kimyasal yapısında normal böbrek fonksiyonlarını bozabilecek toksik metabolitlere dönüşen bir veya daha fazla kimyasal madde bulunur. Örneğin *Aristolochia fangchi* (Guang fang ji), böbreklerdeki kortikal tübüllerin kaybına yol açan aristoloşik asit taşır. *Arctostaphylos uva-ursi* (Ayı üzümü), *Urtica dioica* (Isırgan) gibi bazı bitkiler ise idrar artırıcı (diüretik) etkileri nedeniyle ilaçların böbreklerden atılımını hızlandırırlar (Fasinu *ve ark.*, 2012).

Farmakodinamik Etkileşimler

Bir bitkisel ürünün, birlikte alındığı ilacın etki mekanizması üzerinde gösterdiği etkileşim farmakodinamik etkileşim olarak tanımlanır. Farmakodinamik etkileşimlerde ilacın kandaki konsantrasyonu değişmez; etkiye yönelik değişimler görülür. Bitkisel ürün ile ilacın birlikte kullanımı sonucunda etkide bir artış görülüyorsa 'aditif etkileşim' veya 'sinerjistik etkileşim' söz konusudur. Aditif veya sinerjistik etkileşim sonrasında bazı olumsuz yan etkiler de görülebilir. Eğer bitkisel ürün, ilacın

etkisinde azalmaya ve tedavide başarısızlığa neden olmuşsa bu durum 'antagonistik etki' ile açıklanır. Antidepresan etkili bir ilaç olan sertralin, *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) ile birlikte kullanıldığında hastada serotonin sendromunun görülmesi aditif etkiye bağlı olarak gelişen farmakodinamik etkileşime güzel bir örnek oluşturur (Dülger, 2012; Kuhn, 2002; Izzo, 2012; Gezmen-Karadağ *ve ark,* 2013).

Bitki-ilaç etkileşimleri başlangıçta *in vitro* sistemler aracılığıyla incelenerek değerlendirilir. *In vitro* değerlendirmeler yüksek duyarlılığa sahip olsa da bir etkileşimin klinik olarak potansiyel etkisini görmek için pozitif *in vitro* bulguların önce hayvanlarda ve sağlıklı insanlarda yapılacak çalışmalar ile desteklemesi, daha sonra da hastalar üzerinde yapılacak kontrollü klinik deneyler ile doğrulanması gerekir. Bitki-ilaç etkileşimleri konusunda yayınlanan çalışmalar incelendiğinde *in vitro* olarak belirlenmiş olan bazı etkileşimlerin insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda tam olarak kanıtlanamadığı görülmektedir. Bu durum *in vitro* olarak gösterilen potansiyel etkileşimlerin mutlaka klinik çalışmalarla da doğrulanmasının gerekli olduğunu göstermesi açısından önemlidir (Asher *ve ark.*, 2017; Choi *ve ark.*, 2011).

Toplumda bitkisel ürün kullanma alışkanlığı sürdükçe bireylerin karşılaşacakları bitki-ilaç etkileşimleri riski de giderek artacaktır. Bu durum özellikle fazla ilaç kullanmak durumunda kalan yaşlılar ve kronik hastalığı olan kişiler için daha büyük bir risk anlamına gelecektir.

Sonuç olarak, bitki-ilaç etkileşimlerinin gerçek potansiyeli ancak ilaç kullanıldıktan sonra fark edilebilir. Bunun yanı sıra, tıbbi uygulamalar sırasında hastadan eksik öykü alınması da etkileşimlerin tanınmasını geciktirebilir. Tıbbi yardım isteyen hastalardan kapsamlı bir tıbbi geçmiş, ilaç ve beslenme öyküsü alınması, sadece ilaç-ilaç etkileşimlerinin değil aynı zamanda bitki-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesine de yardımcı olacaktır. Öte yandan sağlık uzmanlarının da (hekim, eczacı, hemşire) bitki-ilaç etkileşimlerinden kaynaklanabilecek olası istenmeyen etkiler hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları ve hastalarını bu konularda bilgilendirerek, onları izlemeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

- Asher, G.N., Corbett, A.H., Hawke, R.L. 2017. Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am. Fam. Physician,* 96(2),101-107.
- Awortwe, C., Bruckmueller, H., Cascorbi, I. 2019. Interaction of herbal products

with prescribed medications: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* 141, 397-408.
- Aypak, S., İnci, A. 2017. Başarısız tedavinin olası sorumlusu: P Glikoproteinler. *Bozok Med. J.* 7(3), 81-88.
- Boullata, J. 2005. Natural health product interactions with medication. *Nutr. Clin. Pract.* 20, 33-51.
- Butterweck, V., Derendorf, H., Gaus, W., Nahrstedt, A., Schulz, V., Unger, M. 2004. Pharmacokinetic herb-drug interactions: Are preventive screenings necessary and appropriate? *Planta Med.* 70, 784-791. doi: 10.1055/s-2004-827223.
- Choi, Y.H., Chin, Y-W., Kim, Y.G. 2011. Herb-drug interactions: Focus on metabolic enzymes and transporters. *Arch. Pharm. Res.* 34(11), 1843-1863.
- Costache, I.I., Miron, A., Hancianu, M., Aursulesei, V., Dan Costache, A., Aprotosoaie, A.C. 2019. Pharmacokinetic interactions between cardiovascular medicines and plant products. *Cardiovasc. Ther.* Article ID 9402781. doi: 10.1155/2019/9402781.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Dülger, G. 2012. Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharm. J.* 16, 9-22.
- Fasinu, P.S., Bouic, P.J., Rosenkranz, B. 2012. An overview of evidence and mechanism of herb-drug interactions. *Front. Pharm.* 3(69), 1-19.
- Fromm, M.F. 2000. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 38(2) 69-74. doi: 10.5414/cpp38069
- Gezmen-Karadağ, M., Türközü, D., Kapucu, D.T. 2013. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Göztepe Tıp Der.* 8, 164-170.
- Grimstein, M., Huang, S. 2018. A regulatory science viewpoint on botanical-drug interactions. *J. Food Drug Anal.* 26 (2), 12-25.
- Hardwick, R.N., Ferreira, D.W., More, V.R., Lake, A.D., Lu, Z., Manautou, J.E., Slitt, A.L., Cherrington, N.J. 2013. Altered UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase expression and function during progressive stages of human nonalcoholic fatty liver diseas. *Drug Metab. Dispos.* 41(3), 554-561. doi: 10.1124/dmd.112.048439.
- Hu, Z., Yang, X., Ho, P.C.L., Chan, S.Y., Sia, P.W., Chan, E., Duan, W., Koh, H.L., Zhou, S. 2005. Herb drug interactions. *Drug,* 65(9), 1239-1282.
- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med. Princ. Prac.* 21, 404-428.
- Izzo, A.A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., Williamson, E.M. 2016. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother. Res.* 30(5), 691-700.
- Kara Pala, Z., Öztürk, N., Öztürk, D., Okyar, A. 2013. ABC taşıyıcı proteinleri: Sirkadiyan ritimler ve cinsiyete bağlı farklılıklar. *MÜSBED,* 3(1), 1-13.
- Kuhn, M.A. 2002. Herbal remedies: Drug-herb interactions. *Critic. Care Nurse,* 22, 22-32.
- Lin, J.H., Yamazaki, M. 2003. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 42, 59-98. doi: 10.2165/00003088-200342010-00003

- Mazzari, A.L.D., Prieto, J.M. 2014. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. *Front. Pharmacol.* 5(162), 1-12.
- Na, D.H., Ji, H.Y., Park, E.J., Kim, M.S., Liu, K.H., Lee, H.S. 2011. Evaluation of metabolism-mediated herb drug interactions. *Arch. Pharm. Res.* 34(11), 1829-1842. doi: 10.1007/s12272-011-1105-0.
- Oga, E.F., Sekine, S., Shitara, Y., Horie, T. 2016. Pharmacokinetic herb-drug interactions: Insight into mechanisms and consequences. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 41, 93-108.
- Parker, R.B., Yates, C.R., Soberman, J.E., Laizure, S.C. 2003. Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacother.* 23, 979-987.
- Rambolà, L., Scuteri, D., Marilisa, S., Watanabe, C., Morrone, L.A., Bagetta, G., Corasaniti, M.T. 2020. Pharmakokinetic interactions between herbal medicines and drugs: Their mechanisms and clinical relevance. *Life,* 10, 106-187. doi: 10.3390/life10070106.
- Shi, S., Klotz, U. 2012. Drug interactions with herbal medicines, *Clin. Pharmacokinet.* 51(2), 77-104.
- Singh, D., Singh Baghel, U., Yadav, D., Sharma, M., Yada, R. 2015. Impact of herbal medicines on conventional drugs: An overwiev. *Asian J. Exp. Sci.* 29(1&2), 15-28.
- Tirona, R.G., Bailey, D.G. 2006. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61, 677-681.
- Tsai, H-H., Lin, H-W., Simon Pickard, A., Tsai, H.Y., Mahady, G.B. 2012. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int. J. Clin. Pract.* 66(11), 1056-1078. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.03008.x.
- Urquhart, B.L., Kim, R.B. 2009. Blood–brain barrier transporters and response to CNS-active drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65, 1063. doi: 10.1007/s00228-009-0714-8.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*, Pharmaceutical Press, London (ISBN: 978-0853697602).
- Yüksel, N. 2001. Sitokrom P450 enzim sistemi ve ilaç etkileşmeleri. *Klinik Psikiyatri.* Ek: 1, 5-16.
- Zhou, S., Gao, Y., Jiang, W., Huang, M., Xu, A., Paxton, J.W. 2003. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab. Rev.* 35, 35-98. doi: 10.1081/dmr-120018248.
- Zhou, S., Lim, L.Y., Chowbay, B. 2004. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.* 36, 57-104.

İkinci Bölüm

KISALTMALAR SÖZLÜK

Kısaltmalar

5-HT: 5-hidroksitriptamin "5-Hydroxytryptamine"
ABC: Adenozin trifosfat bağlayıcı kaset grubu ve dışa atım pompası görevi gören ilaç taşıyıcı proteinler ailesi "ATP-binding cassette"
ABCB1: P-glikoprotein "ATP-binding cassette subfamily B member 1; MDR1"
ABCC: Çoklu ilaç direnci bağlantılı proteinler "Multidrug resistance proteins"
ABCG1: Meme kanseri direnç proteini 1 "ATP binding cassette subfamily G member 1"
ABCG2: Meme kanseri direnç proteini 2 "ATP binding cassette subfamily G member 2; BCRP"
ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim "Angiotension Converting Enzyme"
AD: Alzheimer hastalığı "Alzheimer's Disease"
ADAS-cog: Alzheimer Hastalık Değerlendirme Ölçeği "The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale"
ADP: Adenozin difosfat "Adenosinediphosphate"
AhR: Aril hidrokarbon reseptör "Aryl hydrocarbon receptor"
AIDS: HIV tarafından oluşturulan "Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu" "Acquired Immune Deficiency Syndrome"
ALL: Akut lenfoblastik lösemi "Acute Lymphoblastic Leukaemia"
ATP: Adenozin trifosfat "Adenosine triphosphate"
AUC: İlacın plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan "Area Under the Curve"
AV: Atriyoventriküler "Atrioventricular"
BCRP: Meme kanseri direnç proteini "Breast Cancer Resistance Protein"
BDNF: Beyinde türetilmiş sinir hücresi büyüme faktörü "Brain Derived Neurotrophic Factor"
BOS: Beyin-omurilik sıvısı "Cerebrospinal fluid"
BPH: İyi huylu prostat büyümesi "Benign Prostatic Hyperplasia"
C_{maks}: İlacın plazma, beyin omurilik sıvısında veya hedef organda ulaştığı en yüksek konsantrasyon "The highest concentration of a drug in the blood, cerebrospinal fluid, or target organ"

C_{min}: İlacın plazma, beyin-omurilik sıvısında veya hedef organda bulunduğu en düşük konsantrasyon "The lowest concentration of a drug in the blood, cerebrospinal fluid, or target organ"
Caco-2: İnsan kolorektal adenokarsinom hücre dizisi "Human colorectal adenocarcinoma cell line"
CAR: Kurucu androstan reseptör "The Constitutive Androstane Receptor"
CBD: Kannabidiol "Cannabidiol"
CDR: Klinik Demans Derecelendirmesi "Clinic Dementia Rating Scale"
COMT: Kateşol-O-Metil Transferaz "Catechol-*O*-methyltransferase"
CYP: Sitokrom P450 "Cytochrome P450"
DAS: Dialilsülfür "Diallylsulphide"
DADS: Dialildisülfür "Diallyldisulphide"
DATS: Dialiltrisülfür "Diallyltrisulfide"
DER: Drog Ekstre Oranı "Drug Extract Ratio"
DHEA: Dehidroepiandrsteron "Dehydroepiandrosterone"
DNA: Deoksiribonükleik asit "Deoxyribonucleic acid"
DOPA: 3,4-Dihidroksi-L-fenillalanin (Levodopa) "3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin"
DRESS: Ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati ve iç organ tutulumuyla karakterize, gecikmiş tip ilaç hassasiyet reaksiyonu "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms"
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ED: Enterodiol
EGb761: *Ginkgo biloba* yapraklarından hazırlanan standardize ekstre "Standardized Extract of *Ginkgo biloba*"
EKG: Elektrokardiyogram "Electrocardiogram; ECG"
EMA: Avrupa Tıp Ajansı "European Medicines Agency"
ENL: Enterolakton
EPO: Evening primrose yağı "Evening Primrose Oil"
ESCOP: Avrupa Bilimsel Fitoterapi Birliği "European Scientific Cooperative on Phytotherapy"
FDA: A.B.D. Gıda ve İlaç Kurumu "Food and Drug Administration"
FMO-3: Flavin monooksigenaz "The flavin-containing monooxygenase"
FSH: Folikül uyarıcı hormon "Follicle-Stimulating Hormone"
FU: Florourasil "Fluorouracil"
GABA: *Gama*-amino-bütirik asit "*Gamma* Aminobutyric Acid"
GLA: *Gama*-linolenik asit "*Gamma* Linolenic Acid"

GRAS: Genel olarak güvenilir kabul edilen "Generally Recognized As Safe"
GST: Glutatyon S-transferaz "Glutathione S-Transferase"
HbA_{1C}: Glikolize hemoglobin
HDL: İyi huylu kolesterol, Yüksek yoğunluklu kolesterol "High Density Lipoprotein"
HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü "Human Immunodeficiency Virus"
HMG-CoA: 3-Hidroksi-3-metil-glutaril-CoA redüktaz enzimi "3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A reductase"
HMPC: Bitkisel Tıbbi Ürün Komitesi "The Committee on Herbal Medicinal Products"
IBD: Enflamatuvar bağırsak hastalığı "Inflammatory Bowel Disease"
IC_{50}: Bir maddenin, özgün bir biyolojik veya biyokimyasal fonksiyonun yarısını inhibe etmesi için gereken konsantrasyonu "The half maximal Inhibitory Concentration"
ICD: Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems"
IgE: İmmünoglobulin E "Immunoglobuline E"
IL-10: İnterlökin-10 "Interleukin-10"
INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı "International Normalized Ratio"
i.v.: İntravenöz (damar içi) "Intravenouse"
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KÜB/KT: Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatı
LH: Luteinleştirici hormon "Luteinizing Hormone"
LDL: Kötü huylu kolesterol, Düşük yoğunluklu kolesterol "Low Density Lipoprotein"
L-DOPA: Levodopa
MAO: Monoamino oksidaz enzimi "Monoamine Oxidase"
MAOI: Monoamino oksidaz enzim inhibitörleri "Monoamine Oxidase Inhibitors"
MDR-1: Çoklu ilaç direnci bağlantılı protein "Multi Drug Resistance protein 1; ABCB1; P-glycoprotein"
MPN: 4'-*O*-metoksipiridoksin "4'-*O*-Methoxypyridoxine"
MRP-2: Çoklu ilaç direnci bağlantılı proteinler "Multidrug Resistance Protein 2; MRP2"
MRSA: Metisiline dayanıklı *Staphylococcus aureus* "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*"

MS: Multipl skleroz "Multipl Sclerosis"
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NAFLD: Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease"
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat oksidaz enzimi "Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate"
NAT: N-asetil transferaz enzimleri "N-Acetyl Transferase"
NDMA: N-Nitrozodimetilamin "N-Nitrosodimethylamine"
NDMA-DE: N-Nitrozodietilamin "N-Nitrosodiethylamine"
NMDA: N-Metil-D-aspartat "N-Methyl-D-Aspartate"
NF-κ_B: Nükleer Faktör Kappa B "Nuclear Factor kappa B"
NO: Nitrik oksit "Nitric Oxide"
Nrf2: Nükleer faktör E2 ile ilgili faktör-2 "Nuclear factor E2-related Factor-2"
NSAİİ: Non-Steroid Antienflamatuvar İlaç (Steroit yapıda olmayan antienflamatuvar etkili ilaç)
NSCLC: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri "Non Small Cell Lung Cancer"
OATs: Organik anyon taşıyıcılar "Organic Anion Transporters"
OATPs: Organik anyon taşıyıcı polipeptitler "Organic Anion Transporter Polpeptides"
OCT: Organik katyon taşıyıcı "Organic Cation Transporter"
PAF: Platelet antagonize edici faktör "Platelet Activating Factor"
PCR: Polimeraz zincirleme reaksiyonu "Poymerase Chain Reaction"
P-gp: P-glikoprotein "P-glycoprotein"
P-gp170: Çoklu ilaca dirençli protein "P-Glycoprotein-gp170"
p.o.: per orale (ağız yolu) "per oral"
PMS: Premenstruel sendrom "Premenstrual Syndrome"
PR aralığı: Elektrokardiyogramda P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar uzanan süre "P-R interval"
PSA: Prostat Spesifik Antijen "Prostate Specific Antigen"
PT: Protrombin zamanı "Prothrombin Time"
PTF: Tepeden tepeye dalgalanma oranı (İlacın plazmadaki C_{maks}/C_{min} oranı) "Peak Trough Fluctuation Ratio"
PXR: Pregnan X reseptörü "Pregnane X Receptor"
QT aralığı: Elektrokardiyogramda Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre "Q-T interval"
RNA: Ribonükleik asit "Ribonucleic Acid"
ROS: Reaktif oksijen türleri "Reactive Oxygene Species"

s.c.: Subkütan (deri altı) "Subcutaneous"
SAC: S-alil-sistein "S-allyl sistein"
SDG: Sekoizolarisirezinol diglukozit
SGOT: Serum glutamik-oksaloasetik transaminaz enzimi (Aspartat transaminaz) "Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase"
SGPT: Serum glutamik piruvik transaminaz enzimi (Alanin aminotransferaz) "Serum Glutamic Pyruvic Transaminase"
SLC: İlaç taşıyıcı protein grubu "Solute Carrier Transporter"
SULT: Sulfotransferaz enzimleri "Sulfotransferase"
SXR: Nükleer steroid ksenobiyotik reseptör "Steroid and Xenobiotic Receptor"
$t_{1/2}$: İlacın plazmadaki yarılanma ömrü "Elimination half-life"
t_{maks}: İlacın plazmadaki maksimum konsantrasyona ulaşması için geçen süre "$T_{max,}$ time to reach maximum concentration of drug in plasma"
THC: Δ^9-Tetrahidokannabinol "Δ^9-Tetrahydocannabinol
TK1: Timidin kinaz 1 enzimi "Thymidine kinase 1"
TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü-*alfa* "Tumor Necrosis Factor-*Alpha*"
TSH: Tiroid uyarıcı hormon "Thyroid Stimulating Hormone"
TYMS: Timidilat sentetaz enzimi "Thymidylate synthase"
UDP: Üridin difosfat "Uridine diphosphate"
UGT: Üridin difosfat-glukuronozil transferaz enzimleri (UDP-glukuronozil transferaz enzimleri) "Uridin Diphosphate-Glucuronosyltransferase"
UV: Ultraviyole ışını "Ultraviolet"
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein "Very Low Density Lipoprotein"
WHO: Dünya Sağlık Örgütü "World Health Organization"

Sözlük

A

Abortif: Düşüğe yol açan

Absorbsiyon (Emilim): İlaçların uygulandıkları bölgeden sistemik dolaşıma kan veya lenf yolu ile katılması

Absorbsiyon hızı: Emilmeli yoldan verilmiş olan preparatın içerdiği etkin maddenin kana geçiş hızı

Adaptojenik: Vücut direncini artırıcı

Aditif etkileşim: Organizmaya giren ve aynı yönde etki gösteren iki ilaç veya bir bitki ve ilacın ayrı ayrı gösterdikleri etkilerin toplamı kadar etki artışı ile karakterize etkileşim

Afazi: Beyin kanaması ya da inme (felç) gibi beyinde oluşan rahatsızlıklar sonucu beynin konuşma bölümünde oluşan hasar

Agonistik etkileşim: Organizmaya giren ve birbiri ile benzer etki gösteren iki ilaç veya bir bitki ile bir ilaç arasında ortaya çıkan ve ilaç etkisinin ilaçların (veya bitki ile ilacın) ayrı ayrı gösterdikleri etkilerin toplamı kadar artmasına neden olan etkileşim

Agregasyon: Kümelenme

Akatizi: Yerinde duramama

Alerjik rinit: Saman nezlesi

Alkaloz: Kanda bulunan yüksek miktardaki alkali nedeniyle pH seviyesinin 7,45'in üstüne çıkması durumu

Alzheimer hastalığı: Beyin hücrelerinin zamanla ölümüne bağlı oluşan hafıza kaybı, bunama ve bilişsel fonksiyonların azalması ile karakterize durum

Amenore: Âdet görememe

Anafilaksi: Hayatı tehdit eden alerjik bir reaksiyon

Analjezik: Ağrı kesici

Anestezi: Vücudun bir kısmının veya tamamının ağrıya karşı duyarsız hâle getirilmesini sağlayan tıbbi uygulama

Angina pectoris: Kalp kasındaki spazm nedeniyle göğüste ağrı, sıkışma ve baskı hissi

Anjiomyolipoma: Kan damarı, yağ dokusu ve düz kas dokusunun üremesiyle oluşan, sıklıkla böbreklerde görülen iyicil tümör

Anksiyete: Kişinin endişe, kaygı ve korku gibi duygulara karşı aşırı ve kontrol edilemeyen tepkiler vermesine neden olan psikolojik hastalık

Antagonistik etkileşim: Organizmaya giren ve birbirine zıt etki gösteren iki ilaç veya bir bitki ile bir ilaç arasında ortaya çıkan ve ilacın etkisine zıt bir etkinin oluşmasına neden olan etkileşim

Antiaritmik: Kalpteki anormal kalp ritmini düzelten

Antiastmatik: Astım nöbetlerini önleyici ya da tedavi edici

Antidepresan: Depresyona karşı etkili olan

Antidiyabetik: Kan şekerini düşürücü

Antienflamatuvar: İltihap giderici

Antiepileptik: Sara nöbetlerinin oluşmasını, tekrarlanmasını engelleyici

Antifibrotik: Akciğerlerde yara dokusunun artmasını yavaşlatmaya yardımcı olan

Antifungal: Mantara karşı

Antihepatotoksik: Toksik maddelerin karaciğere etkisini önleyici

Antihipertansif: Tansiyon düşürücü

Antikoagülan: Kanın pıhtılaşma mekanizmalarını baskılayan

Antikonvülzan: Epilepsi nöbetleri, bipolar bozukluk, nöropatik ağrı gibi durumlarda ortaya çıkan istemsiz kasılmaları önleyen

Antilipidemik: Kandaki yüksek lipit (yağ) seviyelerini düşüren

Antimikrobiyal: Mikroorganizmaları öldüren veya büyümelerini durduran

Antimutajenik: Mutajen bir maddeyi inaktif hale getiren ya da genler üzerindeki mutasyonu değiştirebilen veya önleyebilen

Antineoplastik: Kansere karşı

Antinosiseptif: Doku zedelenmesinden kaynaklanan ağrıya karşı kullanılan

Antiobezite: Obezite önleyici veya kilo vermeyi sağlayıcı

Antioksidan: Serbest radikal süpürücü

Antipiretik: Ateş düşürücü

Antiplatelet: Kanın pıhtılaşmasını engelleyici

Antiproliferatif: Hücre çoğalmasını önleyici

Antiretroviral: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsünü (HIV) baskılayarak kontrol altına alan ve bağışıklık sisteminin güçlü kalmasını sağlayan

Antiseptik: Enfeksiyon, septisemi veya çürümeyi önlemek amacıyla canlı dokuya uygulanan mikrop öldürücü madde

Antispazmodik: Spazm çözücü

Antitrombotik (Antitrombositik): Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten

Antitümöral: Tümör oluşumunu veya tümörün büyümesini önleyen

Antiülserojenik: Ülser oluşumunu önleyici veya tedavi edici

Antiviral: Virüs enfeksiyonlarına karşı

Aperitif: İştah açıcı

Astrenjan: Canlı dokuda büzülme üreterek kan, mukus, ishal ve benzeri salgıların oluşumunu ve akışını azaltan

Ataksi: Yürüme, konuşma, el hareketleri gibi hareketleri yaparken görülen beceri kaybı

Ateroskleroz: Damar sertliği

Atoni: Doğum sonrasında rahim kaslarının kendini toparlayamadığında oluşan kanama durumu

Atopi: Bir kişinin genetik olarak alerji gelişimine eğilimli olması hali

Atrioventriküler ileti bozukluğu: Kalpte atriyum ve ventrikül arasındaki elektriksel iletinin gecikmesi veya kesilmesine bağlı olarak gelişen iletim bozukluğu

Atipik göğüs ağrısı: Kalp kökenli olmayan nedenlerden (meme hastalığı, safra kesesi sorunları, solunum hastalıkları fibromiyalji vd.) kaynaklanan göğüs ağrısı

B

Basur (Hemoroit): Makat çıkışında ve rektumun alt kısmında yer alan kan damarlarının genişlemesi ve yastıkçık şeklinde şişkin hâl alması durumu

***Beta*-amiloit peptit:** Sinir hücrelerinin yüzeyinde biriken ve Alzheimer hastalığında önemli bir rol oynayan *amiloit* plaklarının temel bileşeni olan ve 36-43 aminoasitten oluşan peptit

***Beta*$_2$-adrenerjik reseptörler**: Enerji üretimini ve kullanımını artırmak için hücreleri uyaran, solunum, damar ve uterus düz kasını gevşeterek bronşların genişlemesini sağlayan, çizgili kaslara kan akımını artıran ve uterus kasılmalarını azaltan reseptörler

Bilirubin: Vücudun kırmızı kan hücrelerini parçalama işlemi sırasında ortaya çıkan, demir iyonu içermeyen safraya rengini veren koyu sarı madde

Bipolar bozukluk: (İki uçlu duygudurum bozukluğu; manik-depresif hastalık): Kişinin duygudurumunda, enerjisinde ve sosyal aktivitelerinde bozulmalara neden olan; kişinin motivasyon, düşünme ve ruh halinde hem depresif hem de coşkulu belirgin dalgalanmaların görüldüğü psikolojik bir hastalık

Biyotransformasyon: İlaçların, organizmada çeşitli enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliklere uğraması

Biyoyararlanım: Uygulanan ilaç miktarının sistemik dolaşıma geçen oranını belirten; ilacın terapötik etkilerinin hastada görülmesini ifade eden kavram

Bradikardi: Kalbin yavaş (dakikada 60'ın altında) atması

Bronkolitik: Bronşiyal salgıların yoğunluğunu azaltan

C-Ç

Crohn hastalığı: Gastrointestinal sistemin bir veya birkaç bölümünü tutan, genellikle ince bağırsağın son kısmı olan ileumda ve kalın bağırsağın başlangıç bölgesinde görülen bağırsak iltihaplanması

Corpus luteum (Korpus luteum): Kadın üreme sisteminde yumurtalamadan hemen sonra geçici olarak oluşan ve sarı cisim de denilen, hormon salgılayan yapı

C-myc mRNA: Kanser hücrelerinin hızlı büyümesinde yer alan myc proteini için bir şablon görevi gören bir mRNA türü

Cushing sendromu: Hipofiz bezinin böbreküstü bezini uyaran adrenokortikotrop hormonunu fazla üretmesine bağlı olarak böbreküstü bezinin üretmesi gerekenden daha fazla kortizol üretmesi ile oluşan hastalık

Çift kör çalışma: Klinik araştırmalarda deneklerin ve araştırıcıların uygulanan ilaç veya deneysel koşulu bilmeden yürüttükleri çalışma yöntemi

D

Dehidratasyon (Dehidrasyon): Vücutta olması gerekenden daha fazla sıvı kaybı

Dekoksiyon: Parçalanmış kök, kabuk, odun gibi sert bitki kısmlarının üzerine soğuk su ilave edilip kaynayıncaya kadar ısıtılması ve ardından düşük ısıda sık sık karıştırılarak 30 dakika bekletilip süzülmesi ile hazırlanan sıvı form

Dismenore: Âdet görme sırasında ortaya çıkan tekrarlayan, kramplı, alt karın ağrısı

Dispne: Nefes darlığı

Diüretik: İdrar söktürücü

Diürez: Normalden fazla idrar salgılanması veya vücuttan atılması

Divertikülit: Kalın bağırsaktan dışarıya çıkan balon şeklinde kesecikler

Diyabetik nefropati: Yüksek seviyedeki kan şekerinin böbreğe zarar vermesi

Diyabetik nöropati: Yüksek seviyedeki kan şekerinin sinir hücrelerine zarar vermesi

Diyastolik kan basıncı: Kalbin atım aralarında damar duvarında kalan basınç

Dizüri: İdrar yaparken hissedilen ağrı veya yanma

Dopamin: Motivasyon, ruh hali, dikkat, hafıza ve öğrenme gibi birçok işlevde rol oynayan ve beyindeki sinir hücreleri tarafından salınan kimyasal madde

Dopamin reseptörü: Dopaminin hücreler arası boşluğa (sinaptik boşluk) salındıktan sonra bağlandığı ve aktifleştirdiği bölge

E

Egzama (Atopik dermatit): Çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen ve kızarıklık, kaşıntı, şişlik, veziküller gibi belirtilerle karakterize cilt hastalığı

Ekimoz: Kılcal damarlarda oluşan bir hasar sonucu cilt altında görülen bir kanama türü

Ekspektoran: Balgam söktürücü

Ekspresyon: Bir genin, şartların uygun olması durumunda okunarak içeriğindeki bilginin aminoasit ve protein sentezinde kullanılması durumu, gen ifadesi, bir genin kendini ifade etmesi

Ekstre (Ekstrakt): Kurutulmuş bitki kısımlarından uygun çözücüler ve özel yöntemler kullanarak elde edilen bitki özleri

Eliminasyon: (İlaçların) Atılım

Embriyotoksik: Embriyo üzerinde toksik etki gösteren

Enantiyomerler: Birbirinin ayna görüntüsü kimyasal yapıya sahip olan ancak üst üste çakıştırılamayan, polarize ışık düzlemini zıt yönde ve aynı miktarda çeviren, bunun dışında bütün özellikleri aynı olan kimyasal maddeler (Stereoizomerler)

Endometriyozis: Rahim içinde bulunan endometriyum tabakasının rahmin dışındaki başka bir bölgede büyümesi ile gelişen ve ağrılı seyreden hastalık

Endometriyum: Rahmin iç yüzeyini kaplayan, her âdet döneminde bir tabakası dökülerek her ay muhtemel bir gebelik için tekrar hazırlanan, gebelik olması halinde bebeğin plasentasının tutunduğu yapı

Endotel: Kan ve lenf damarlarının iç yüzünü oluşturan doku

Enflamasyon: İltihaplanma, yangı

Enterik: Bağırsakla ilişkili olan

Enterohepatik dolaşım: Safra asitleri, bilirubin ve ilaçların veya diğer maddelerin karaciğerden safraya geçişinden sonra ince bağırsağa girmesi ve ince bağırsak mukozasının epitelinde bulunan emme hücreleri (enterositler) tarafından emilmesini takiben karaciğere geri taşınması

Enzim: Hücrelerdeki kimyasal tepkimelerin hızını artıran ve özgüllüğünü düzenleyen protein yapısındaki biyolojik katalizörler

Eozinofil: Organizmada çok hücreli parazitler ve belirli enfeksiyonlarla mücadeleden sorumlu bağışıklık sisteminin bileşenlerinden biri olan beyaz kan hücreleri

Epilepsi (Sara): Beyindeki sinir hücrelerinde oluşan ani ve kontrolsüz boşalmalar (deşarjlar) sonucunda hastada istemsiz kasılmalar ile duyusal ve bilinç değişiklikleri meydana getiren hastalık

Eritem: Kılcal damarlarda kan toplanması sonucunda derinin kızarması

F

Fagositoz: Bağışıklık sistemi hücrelerinin bakterileri sitoplazması içine alıp hapsederek eritmesi

Farmakodinamik: İlaçların biyolojik sistemlerde oluşan fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkileri

Farmakokinetik: İlaçların vücutta geçirdikleri emilim, dağılım, dönüşüm ve atılım süreçlerine bağlı olarak plazma konsantrasyonlarının değişimi

Faz I Reaksiyonları: Vücuda giren ilaç molekülünün daha polar hale gelmesini ve vücuttan daha kolay atılmasını sağlayan oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, hidratasyon gibi reaksiyonlar

Faz II Reaksiyonları: Faz I reaksiyonuna uğramış ilaç molekülüne sülfat, glukuronik asit gibi küçük, polar, iyonize olabilen grupların enzimatik olarak katıldığı katım (konjugasyon) reaksiyonları

Fibrinolitik: Trombusu eriten

Fibrokistik meme: İçinde sıvı dolu kistler (fibrokistler) veya içi katı süt bezi kökenli iyicil tümörler (fibroadenomlar) bulunan meme

Fibromiyalji: Kas ağrıları ve vücuttaki belirli noktalardaki kronik ağrılar ile karakterize bir yumuşak doku romatizması

Fitoadaptojen: Bitkisel adaptojen

Fitoöstrojen: Bitkisel östrojen

Flora: Bir bölgenin veya ülkenin bitki örtüsünü oluşturan türlerin tümü

Fosfodiesteraz inhibitörleri: Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5I)

G

Galaktogog: Süt artırıcı

Galaktoz intoleransı: Galaktozun sindirilememesine bağlı olarak gelişen sindirim sistemi rahatsızlığı

Gastrit: Mide iç yüzeyini döşeyen zarın iltihaplanması

Gastrointestinal sistem: Ağızdan başlayarak yemek borusu, mide ve bağırsaklardan geçerek anüse uzanan sindirim sistemi yolu

Gastroprotektif: Mide koruyucu

Genetik polimorfizm: Bireyler arasında görülen genetik yapısal farklılıklar

Genotoksik: DNA veya genomun replikasyonunu sağlayan enzimlerle etkileşime girerek mutasyona neden olan kimyasal madde

Genotoksisite: Genotoksinlerin kromozom ve DNA yapısında meydana getirdiği hasar

Glikojen: Kaslarda ve karaciğerde depolanan ve enerjiye ihtiyaç duyulduğu anlarda vücudun yakıt olarak kullandığı, glukoz moleküllerinden oluşan polisakkarit

Glokom: Göz içi basıncının yükselmesi sonucu oluşan göz siniri harabiyeti, göz tansiyonu

Glukojenez: Glukozdan glikojenin sentezlenmesi

Glukoneojenez: Glukozun yeniden yapımı

Gram (-) mikroorganizma: Gram boyası (kristal viyole) ile boyanmayan mikroorganizma

Gram (+) mikroorganizma: Gram boyası (kristal viyole) ile boyanan mikroorganizma

H

Halüsinasyon: Gerçek olmayan duyuların kişi tarafından gerçek olarak algılanması

Hemoraji: Kanama

Hemorajik felç: Beyindeki bir damarın kanaması sonucu oluşan felç (inme)

Hemoroit (Basur): Makat çıkışında ve rektumun alt kısmında yer alan kan damarlarının genişlemesi ve yastıkçık şeklinde şişkin hâl alması durumu

Hemostatik: Kanamayı durduran

Hemp: Kenevir

Hepatik klirens: İlaçların karaciğer hücrelerinde (hepatositlerde) biyotransformasyon ve/veya safra içinde atılım suretiyle elimine edilmeleri

Hepatit: Karaciğer iltihabı

Hepatoprotektif: Karaciğeri koruyucu

Hepatotoksisite: Karaciğer hasarı

Hidrofilik: Polar gruba sahip olarak su ile hidrojen bağı oluşturmak suretiyle suda çözünen madde (Suyu seven)

Hidrosefali: Beyin ve beyin çevresinde aşırı sıvı birikmesi

Hiperglisemi: Kan şekeri düzeyinin normalden yüksek olması

Hiperkalemi: Potasyum düzeyi yüksekliği

Hiperlipidemi: Kandaki çeşitli yağların (kolesterol, trigliserit) olması gerekenden yüksek düzeyde olması

Hipermenore: Kanamalı âdet görme

Hiperprolaktinemia: Hamile olmayan kadınların ve erkeklerin kanında çok fazla prolaktin hormonu bulunması

Hiperstimülasyon: Aşırı uyarım

Hipertansiyon: Yüksek tansiyon

Hipnotik: Merkezi sinir sisteminin çalışmasını yavaşlatıcı, uyku verici

Hipoglisemi: Kan şekerinin normalden düşük düzeyde olması durumu

Hipoglisemik: Kan şekerini düşürücü

Hipokalemi: Potasyum düzeyi düşüklüğü

Hipokolesterolemik: Kandaki kolesterol miktarının azalmasına neden olan

Hipoksi: Dokularda görülen oksijen yetmezliği

Hipolipidemik: Kolesterol ve trigliserit düşürücü

Hipotansif: Tansiyon düşürücü

Hipotansiyon: Düşük tansiyon

Hipotermi: İnsan vücudunun faaliyet göstermesi için gerekli ısıyı ürettiğinden daha hızlı kaybetmesi ve vücut ısısının 35 °C altına düşmesi sonucunda ortaya çıkan durum

Hipotiroidi: Tiroid bezinin az çalışması

Hipotoni: Kas tonusunun azalması

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü olarak da adlandırılan ve insan bağışıklık hücrelerine saldırarak bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve enfeksiyonların görülmesine neden olan virüs

Hormon replasman tedavisi: Son âdet öncesini ve sonrasını içine alan dönemdeki (klimakterik dönem) kadınların düşük östrojen ve progesteron düzeylerini, belirtileri giderecek düzeylere çıkarmayı amaçlayan tedavi

Hücre proliferasyonu: Hücre çoğalması

Huntington hastalığı: Kalıtsal nedenlere dayanan faktörlerle beyindeki sinir hücrelerinin ciddi düzeyde parçalanması (dejenerasyon) ile gelişen bireylerin hayatını devam ettirebilmesi için gerekli olan tüm fonksiyonel yeteneklerinin etkilenmesine yol açan hastalık

I-İ

***In silico*:** İlaçlarla ilgili olarak bilgisayarda veya bilgisayar simülasyonu yoluyla gerçekleştirilen çalışma modeli

***In situ* yöntem:** Kendi ortamında yapılan deneysel çalışma

***In vitro* yöntem:** Laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda yapılan deneysel çalışma yöntemi

***In vivo* yöntem:** Bir hayvan modelinde (sıçan, fare, tavşan, kobay vd.) yürütülen deneysel çalışma yöntemi

İdrar retansiyonu: İdrar tutulması

İlk geçiş etkisi: Emilen ilacın önce karaciğere giderek bir kısmının metabolize olması ve/veya safraya atılması süreci

İmmünoglobulin G (IgG): Plazma B hücreleri tarafından oluşturulan ve kan dolaşımında en yaygın bulunan antikor

İmmünomodülatör: Bağışıklık sistemini etkileyerek immun sistem üzerinde uyarıcı veya baskılayıcı etki gösteren veya bu sistem üzerinde regüle edici özelliklere sahip madde

İmmunostimülan: Bağışıklık sistemini uyarıcı

İmmünsupresif: Bağışıklık sistemini baskılayıcı

İndüksiyon: Uyarma

İnfüzyon: Parçalanmış toprak üstü kısım (herba), yaprak, çiçek gibi bitki kısımları üzerine kaynar su ilave edilip karıştırıldıktan sonra kapağın kapatılarak 15-20 dakika demlenmesi ve süzülmesi ile hazırlanan sıvı form

İnhibisyon: Baskılama

İnsülinojenik indeks: Yemek sonrasındaki insülin cevabını (postprandiyal insülin yanıtı) sistematik olarak değerlendirebilmek amacıyla geliştirilen ve serum insülin (U/mL)/serum glukoz (mg/dL) oranı şeklinde hesaplanan indeks

İnterlökin: T hücrelerinin büyümesini ve farklılaşmasını uyaran sitokin

İnterlökin-10: Aktive edilmiş makrofajlar ve Th2 hücreleri tarafından üretilen antienflamatuvar sitokin

İntraperitoneal (*i.p.*): Deri altı

İntraserebral hemoraji: Beyin dokusunda kanama

İntravenöz (*i.v.*): Damar içi

İskemi: Dokuya kan akışının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu dokunun başta oksijen olmak üzere hayati önem taşıyan moleküllere erişiminin engellenmesine bağlı olarak gelişen doku hasarı

İskemik kalp hastalığı: Kalp kasının çeşitli sebeplere bağlı olarak beslenememesi sonucu ortaya çıkan hastalık

İzoenzim: Aynı biyokimyasal reaksiyonu katalizleyen ancak farklı molekül yapısına sahip olan enzim formları

K

Kalp glikoziti: Yüksük otu (*Digitalis*) türlerinden elde edilen ve kalbin kasılma gücünü artıran bileşik

Kardiyoprotektif: Kalp koruyucu

Kardiyotonik: Kalbin kasılma gücünü artıran

Kardiyovasküler: Kalp damar sistemi

Karminatif: Gaz söktürücü

Karpal tünel sendromu: El bileğinin ortasında bulunan ve ilk 3 parmağa dağılan medyan sinirin baskı altında kalması sonucu ağrı, uyuşukluk ve güçsüzlükle kendini gösteren rahatsızlık

Karsinojenisite: Tümör oluşturma etkisi

Kemoprotektif: Sağlıklı dokuları bazı antikanser ilaçların zararlı etkilerinden koruyan

Kemoterapi: Kanserin ilaçla tedavi edilmesi

Ksenobiyotik: Organizmaya yabancı organik veya inorganik madde

Klimakterik şikayetler: Kas-eklem ağrısı, baş ağrısı, sıcak basması, uyku sorunları, depresyon, cinsel istekte azalma, idrar kaçırma

Klirens: Plazmadaki ilaç düzeyi ile eliminasyon hızı arasındaki orantı faktörü veya birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmi

Kognitif: Anlama ve idrak etme yeteneğine dayalı olan, bilişsel

Kolagog: Safra söktürücü

Kolanjit: Safra kanallarının iltihabı

Koleretik: Safranın atılım hızını artırıcı

Kolesistit: Safra kesesi iltihabı

Kolit: Kalın bağırsağın iltihabi hastalığı

Konjestif kalp yetmezliği: Sıvı birikimi ve ödem ile karakterize kalp yetmezliği

Konvülzan: Konvülziyona neden olan

Konvülziyon: İstemsiz kasılma

Koroner arter: Kalbi besleyen damar

Kreatinin: Bir amino asit olan kreatin bileşiğinin yıkımı sonucu meydana gelen, böbreklerden geçerek filtrelenen ve idrarla atılan kimyasal atık ürün

Kutanöz vaskülit: Cilt damarlarının iltihabı

L

Laksatif: Bağırsak yumuşatıcı, ishal yapıcı

Lenfosit: Kemik iliği tarafından üretilen beyaz kan hücrelerinin bir türü

LH (Luteinleştirici hormon): Hipofizin ön lobunda üretilen glikoprotein yapıda bir hormon

Lipit: Vücudun yağ dokusunda depolanan, doymuş ve doymamış hidrokarbon zincirlerinden oluşan, heterojen yapılı yağ molekülleri

Lipit oksidasyonu: Yağ asitlerinin hücrelerde 2 karbonlu ünitelere parçalanması

Lipit peroksidasyonu: Yağların bileşimlerinde yer alan doymamış yapıdaki moleküllerin oksijenle yükseltgenmesi sonucu aldehit, keton, hidroksiasitler, ketoasitler, alkoller ve daha küçük moleküllü yağ asitlerine parçalanması

Lipofilik: Yağlarda, lipitlerde veya polar olmayan (hekzan, toluen vd.) çözücülerde çözünen madde

Lupus (*Lupus eritematozus*): Vücutta pek çok organı birden tutan, yüzde kelebek tarzında kırmızı döküntüyle karakterize olduğundan halk arasında kelebek hastalığı olarak da bilinen, bağışıklık sistemindeki aşırı duyarlık reaksiyonu (otoimmün reaksiyon) nedeniyle oluşan romatizmal hastalık

Luteal faz bozukluğu: Rahim iç yüzeyinin her ay hamilelik için uygun zamanda ve uygun düzeyde gelişememesi

M

Makrofaj: Beyaz kan hücreleri

Makula dejenerasyonu: Sarı nokta olarak da bilinen ve gözde makula ismi verilen bölgenin bozulmasıyla karakterize olan retina hastalığı

Marijuana: Esrar

Mastalji: Memede, koltukaltında ve/veya meme çevresindeki bölgelerde hassasiyet, şişme ve huzursuzluk ya da ağrı hissedilmesi

Meningomyelosel: Omuriğin dışa doğru kese yapması

Menoraji: Aşırı âdet kanaması

Menstrüasyon: Âdet dönemi

Menstrüel siklus: Âdet dönemi döngüsü

Metabolik sendrom: Kalp-damar hastalıkları ve diyabet oluşumunu hazırlayan fazla kilo, yağ-kolesterol metabolizması bozuklukları, yüksek tansiyon ve şeker metabolizması bozukluklarının (gizli şeker problemleri) bir arada bulunduğu tablo

Metabolit: Bir ilacın (veya herhangi bir maddenin) doku veya organlarda metabolizasyon reaksiyonlarına uğrayarak yıkılması sonucu oluşan madde

Metabolizasyon (Metabolizma=Biyotransformasyon): İlaçların, organizmada çeşitli enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliklere uğraması

Mikoz: Asalak mantarların oluşturduğu hastalık

Miyelosüpresyon: Kemik iliğinin baskılanması

Miyelotoksisite: Kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımının engellenmesi sonrasında kalp dışındaki doku ve organlardaki kanda anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişmesi

Miyokard: Kalp kası

Miyokard enfarktüsü: Kalp kasının bir bölümünün, çoğunlukla kalp damarının tam tıkanıklığına bağlı olarak, o bölgeye yetersiz kan akışından dolayı ölmesi (kalp krizi)

Miyokardit: Kalp kasının iltihaplanması

Miyokardiyal fibroz: Kalp kasında bağ dokunun artması ile dokunun kalınlaşması

Miyopati: Kas lifi hastalığı, kas tutulumu

Modülasyon: Hücrenin gösterdiği yapısal ya da işlevsel değişim

Mukosiliyer klirens: Havayolunun balgamın taşınması yoluyla yabancı mikroorganizmalardan ve bakterilerden temizlenme mekanizması

Mukus: Sümüksü sıvı

Multipl Skleroz (MS): Kişinin bağışıklık sistemindeki bozukluk sonucu beyin ve omurilikteki sinirlerin etrafındaki koruyucu kılıfın (miyelin kılıfı) fiziksel olarak tahrip olması ile görülen ve bazı kişilerde ileri yaşlarda hareketlerde ve bilişsel olgularda kayıplara neden olan hastalık

Mutajen: Canlıların DNA ya da RNA yapısını değiştirerek canlının doğal olarak ileri düzeyde mutasyona uğramasına yol açan fiziksel veya kimyasal etmen

N

Nefropati: Kan şekeri yüksekliğinin kontrol altına alınamaması sonucu diyabetik kişilerde oluşan böbrek hasarı

Nefrotoksik: Böbreklere zarar veren

Nefrotoksisite: İlaçların böbrekte yol açtığı zehirleyici etkiler

Nevralji: Sinirin hasarına, sinir üzerindeki baskıya ya da sinir fonksiyonundaki değişikliklere bağlı olarak gelişen ağrı

NF-κ_B: DNA'ya doğrudan bağlanarak genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü

Nonspesifik bağışıklık: Doğal bağışıklık

Nöroenflamasyon: Sinir dokusunda iltihap oluşumu ve sinir sinyallerinin iletiminde ortaya çıkan sorunlar nedeniyle oluşan patolojik değişiklikler

Nöromodülasyon: Nörolojik hastalıkların temelinde yatan fonksiyon kaybına uğramış veya fonksiyon bozukluğu nedeniyle çeşitli klinik belirtilere neden olan sinir dokularının kimyasal veya elektriksel yöntemlerle uyarılarak yeniden düzenlenmesi

Nöropati: Sinir hasarına bağlı olarak gelişen, vücudun bir veya daha fazla bölgesinde ağrı, halsizlik, uyuşma veya karıncalanmaya yol açması ile karakterize sinir ağrısı

Nöroprotektif: Sinir hücrelerinin ölümünü azaltan ve iyileşmesini sağlayan, sinir koruyucu

Nörotoksin: Sinirlere zarar veren etmen

Nörotransmitter: Beyinde sinir hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan kimyasal madde

Nötrofil: Bakterilerin ve yabancı cisimlerin ortadan kaldırılmasında etkili akyuvarlar

Nötropeni: Kanda nötrofil sayısının azalması

O-Ö

Oral kontraseptif: Doğum kontrol ilacı

Oral yol (*p.o.*): Ağız yolu

Ortostatik (Postural) hipotansiyon: Kişinin kan basıncının ayağa kalkarken veya otururken düşmesi

Osteoartrit: Eklem romatizması

Osteoporoz: Kemik erimesi

Osteosarkoma: Kemik hücrelerinden köken alan bir kemik kanseri türü

Otoimmün hastalık (Sistemik hastalık): Bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırması ile oluşan hastalık

Ovaryum: Yumurtalık; rahimin iki yanında yer alan yumurtalıklar

Ödem: Dokularda aşırı sıvı birikmesi sonucu genellikle bacak, ayak, kollar ve ellerde oluşan şişlik

P

P-glikoprotein (P-gp): İlaçların taşınmasından sorumlu ABC grubu protein

Parestezi: Ciltte hissedilen ve uzun süreli etkisi olmayan, karıncalanma, uyuşma, iğnelenme, yanma hissi

Parkinson hastalığı: Beyin hücrelerinde kayıp ile seyreden, yavaş ilerleyen hareket bozukluğu

Periferik ödem: Ayak, ayak bileği, bacak, el ve kollardaki dokularda aşırı sıvı birikmesi

Plasebo: Doğrudan fizyolojik etkisi olmayan ve aktif madde içermeyen bileşen (Yalancı ilaç)

Plasebo kontrollü çalışma: İki farklı insan denek grubunun yer aldığı; bir gruba denenen ilacın diğer gruba plasebo adı verilen etkisiz bir ilaç veya maddenin verilmesiyle gerçekleştirilen klinik çalışma

Plasenta: Hamilelik sürecinde rahimde gelişerek bebek için oksijen ve besin sağlayan, bebek kanındaki işe yaramayan maddeleri dışarı atan doku

Platelet (Trombosit): Kanın pıhtılaşmasında görev alan renksiz kan hücreleri (Kan pulcukları)

Plazma doruk konsantrasyonu: İlacın kanda ulaştığı en yüksek konsantrasyon

Plazma: Kanın sıvı bölümü

Polipeptit: 10-100 arasında aminoasitin birbiri ile bağlanması ile oluşan organik yapı

Polisakkarit: 10'dan fazla şeker ünitesinin birbiri ile bağlanması ile oluşan organik yapı

Premenstrual sendrom: Âdet öncesi gerginlik sendromu

Priapizm: Uzun süreli ereksiyon durumu

Prob ilaç: İlaçların metabolizasyonunda yer alan bir izoenzimin etkisini araştırırken kullanılan ve o izoenzim ile metabolize olan ilaç

Proflaksi: Hastalık meydana gelmeden hastalığın önlenmesi

Proflaktik: Hastalık meydana gelmeden hastalığı önleyen etmen

Prolaktin: Hipofiz bezinin ön lobundan salgılanan ve gebelik sırasında meme bezlerinden süt salgılanmasını uyaran hormon

Proliferasyon: Hücrelerin artması veya bölünerek çoğalması

Protein: Amino asitlerin birbirlerine bağlanarak oluşturdukları ve canlıların yaşamsal faaliyetlerinde rol oynayan organik molekül

Prostat Spesifik Antijen (PSA): Erkeklerde bulunan prostat adlı organda üretilen ve meninin kıvamını düzenleyen enzim

Psikomotor performans: Bireyin alıştırma ve deneyim sonucu motor becerileri uygulama yeterliliği

Psikoz: Gerçeklikle ilişkinin kesilmesi hali

PTF (Tepeden tepeye dalgalanma): Bir ilacın bir dozlama aralığında ulaştığı plazma doruk konsantrasyonu (C_{maks}) ile plazmadaki en düşük konsantrasyonunun (C_{min}) oranı olarak tanımlanan parametre

R

Rabdomiyoliz: İskelet kaslarının çeşitli nedenlerle yıkıma uğraması sonucu oluşan kas hasarı ve yapı ürünlerinin kana karışması

Radyoterapi (Işın tedavisi): İyonlaştırıcı ışın kullanılarak komşu sağlıklı dokulara zarar vermeden tümör dokusunun yok edilmesinin hedeflendiği kanser tedavi yöntemi

Rahim fibroidi: Rahmin kendi düz kas liflerinden gelişen iyi huylu tümör

Randomize kontrollü çalışma: Bir ilacı (veya bir tedaviyi) test etmek amacıyla, benzer özelliklere sahip deneklerin deney veya kontrol gruplarına araştırıcının müdahalesi olmadan rastgele atanması suretiyle planlanan; deney gurubuna test edilecek ilacın (veya tedavi yönteminin) uygulandığı ve elde edilen verilerle kontrol gurubu verilerinin karşılaştırıldığı klinik çalışma modeli

Reaktif oksijen türleri (ROS): Yapısında en az bir tane ortaklaşmamış (eşlenmemiş) elektron bulunduran reaktif karakterdeki atom veya molekül

Renal klirens: Bir dakikada böbrekler tarafından herhangi bir maddeden temizlenen plazma miktarı veya kan plazmasında bulunan herhangi bir maddenin arınma değeri

Reseptör: Çeşitli uyarıları alabilen özel hücre, hücre grupları veya sinir uçları

Retinoit: A vitamininin bir formu olan madde

Romatoid artrit: Eklemlerin içindeki zarda iltihaplanma sonrası eklem hattının kalınlaşması ve eklemde ısı artışı, şişme ve ağrı ile karakterize olan kronik bir hastalık

Rüptür: Yırtık

S

Sara (Epilepsi): Beyindeki sinir hücrelerinde oluşan ani ve kontrolsüz boşalmalar (deşarjlar) sonucunda hastada istemsiz kasılmalar ile duyusal ve bilinç değişiklikleri meydana getiren hastalık

Sarılık: Bilirubin adı verilen maddenin kan dolaşımında normalden fazla miktarda bulunması sonucu gözün beyaz kısmının (sklera) ve derinin sarıya boyanması

Senkop: Kişinin ani ve kısa süreli olarak bilinç kaybı yaşaması ve ardından kısa sürede toparlayıp eski haline dönmesi

Sedatif: Yatıştırıcı

Semptomatik tedavi: Hastalık belirtilerini gidermeye yönelik tedavi

Serbest radikal: Üzerinde en az bir ortaklaşmamış (eşlenmemiş) elektron içeren bir molekül veya atom

Serbest radikal süpürücü: Serbest radikallerin sağlıklı moleküllerden elektron almasına ve bu şekilde hücrelerimizde kalıcı zararlara neden olmasını engelleyen antioksidan özellikli nesne

Serebral hipoksi: Beyine normalden daha az oksijen akışı olduğunda ortaya çıkan durum

Serebral iskemi: Bir kan pıhtısının beyne giden bir atardamarı tıkayarak bloke etmesi veya daraltması sonucu ortaya çıkan oksijen eksikliği

Serebrospinal sıvı: Beyin-omurilik sıvısı

Sinerjistik etkileşim: Organizmaya giren ve aynı yönde etki gösteren iki ilaç veya bir bitki ve ilacın ayrı ayrı gösterdikleri etkilerin toplamından daha fazla etki artışı ile karakterize olan etkileşim

Sinonim: Bir bitkinin bilimsel açıdan artık geçerli olmayan eski Latince adı

Sistemik hastalık (Otoimmün hastalık): Bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırması ile oluşan hastalık

Sistit: Genellikle bakterilerin yol açtığı idrar torbası iltihabı

Sistolik kan basıncı: Kalbin kasılarak vücuda kan pompaladığı sırada damarda oluşan basınç

Sitokin: Hayvan ve bitki hücrelerindeki akyuvarlar tarafından üretilen ve hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan protein grubu

Sitostatik: Hücre bölünmesini durduran

Sitotoksik: Hücreye toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren ya da fonksiyonunu durduran

Spazmolitik: Spazm çözücü

Spesifik bağışıklık: Kazanılmış bağışıklık

Spontan hifema: Gözün ön odasında kan birikmesi

Statin: Kandaki kolesterol ve trigliserit düzeyini düşüren bir ilaç grubu

Steven-Johnson sendromu: Genellikle vücudun bir ilaca karşı yüksek

derecede alerjik reaksiyon göstermesiyle ortaya çıkan, grip benzeri semptomlarla başlayıp ciltte kabarcıkların oluşması ile seyreden ve gittikçe yayılan ve kabaran ağrılı döküntüler oluşması ile süren, sonunda etkilenen derinin üst tabakasının ölümü ve soyulmasıyla sonlanan, mukoza zarını etkileyen ve genellikle hastaneye yatış gerektiren acil bir durumdur

Stimülasyon: Uyarılma eylemi

Subkütan (*s.c.*): Deri altına

Substrat: Enzimler ile tepkimeye giren madde

Suş: Bir bakteri veya virüsün farklı alttürlerinin aralarında genetik farklılıklar bulunan grupları

T

T hücreleri: Kemik iliğinde sentezlenen ve diğer bağışıklık sistemi hücrelerini vücuda giren yabancı organizmalara karşı uyaran lenfosit hücreler

Taşikardi: Kalbin hızlı (dakikada 100'ün üzerinde) atması (kalp çarpıntısı)

Tendon: İnsan vücudunu oluşturan, kas ve eklem hareketini sağlayan, kas sistemini iskelete bağlayan bağlar

Tendonit: Tendon iltihabı

Terapötik: Tedavi edici

Termojenez: Vücudun metabolik hızını artırarak veya titreyerek ekstra ısı enerjisi üretebilme reaksiyonu

Termoreseptör: Sıcaklık değişimini (ısıyı) algılayan, deride ve dilde yoğun olarak bulunan reseptör

Tinnitus: Kulak çınlaması

Tonik etki: Canlandırıcı etki

Tonsilit: Bademcik iltihabı

Topikal: Deri üzerine

Trombolitik: Trombusu eriten

Trombosit (Platelet): Kanın pıhtılaşmasında görev alan renksiz kan hücreleri (Kan pulcukları)

Trombosit agregasyonu: Kanamayı durdurmak ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombositlerin birbirleri üzerine kümelenmesi

Trombozis: Organizmada kan elemanlarının (fibrin, trombosit, eritrosit, lökosit) kalp ve damar iç yüzüne pıhtı halinde yapışması

Trombüs: Damar içinde oluşan pıhtı kitlesi

Tümör Nekroz Faktörü (TNF-α:) Monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen, sistemik inflamasyonda yer alan, glikoprotein yapısındaki sitokin

U-Ü

Uterus c-myc: Rahim hücrelerinin büyümesini kontrol eden gen

Ürtiker: Kurdeşen

V

Vajinit: Vajina iltihabı

Varyete: Bir bitki türünün farklı bir coğrafyada ve görünüşte biraz farklı özelliklere sahip olarak yetişen üyesi

Vaskulit: Damar iltihabı

Vazodilatör: Kan damarlarının genişlemesini sağlayan

Vertigo: Kişinin etrafındaki nesneleri dönüyormuş gibi algıladığı bir baş dönmesi şekli

Viral miyokardit: Kalp kasının virüs nedeniyle iltihaplanması

Y

Yarılanma ömrü: İlacın kandaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süre

Z

Zona: Suçiçeği hastalığına neden olan *Varisella zoster* virüsünden kaynaklanan, kabarcık görünümlü ve genellikle ağrılı seyreden deri döküntülerine neden olan enfeksiyon

Üçüncü Bölüm

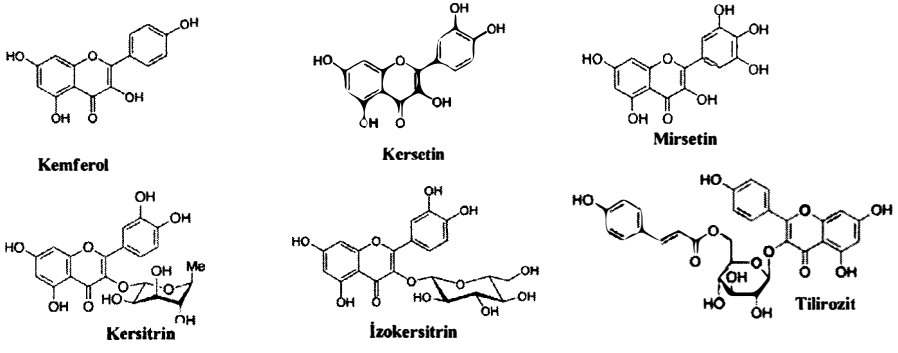
BİTKİ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Ihlamur

Tilia cordata Mill. ve diğer türler

Ihlamur (*Tilia* L. spec.; Linden) türleri Tiliaceae familyasına kayıtlı olan ve dünyada 30 kadar türle temsil edilen tıbbi bitkilerdir. Farmakopelerde kayıtlı olan *Tilia cordata* Mill. Avrupa'da yaygın olarak yetişmesine karşılık ülkemizde nadiren rastlanan bir türdür (Baytop, 2021; Şöhretoğlu, 2017; Zeybek *ve* Haksel, 2011). Türkiye'de daha çok *T. platyphyllos* Scop., *T. argenta* Desf. (Sin. *T. tomentosa* Moench) ve *T. rubra* DC. türlerinden yararlanılmaktadır. Bitkilerin çiçekleri brakteleri ile birlikte toplanarak drog olarak kullanılır.

Kullanılan kısımlarda flavonoitler ve glikozitleri (kemferol, kersetin, kersitrin, izokersitrin, mirsetin, tilirozit vd.), proantosiyanidinler, uçucu yağ [(monoterpenler (sitral, sitronellol, geraniol, nerol, limonen), (uçucu seskiterpenler (farnesol, farnesilasetat), öjenol, fenilasetaldehit], müsilaj, tanen ve fenolik asitler bulunur (Şekil 1) (Şöhretoğlu, 2017; Toker *ve ark.*, 2001).



Şekil 1. Ihlamur (*Tilia* spec.) çiçek ve braktelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Ihlamur çiçek ve brakteleri, soğuk algınlığında göğüs yumuşatıcı ve terletici olarak olarak kullanılır. Ayrıca hafif sakinleştirici ve uyutucu amaçlarla da

yararlanılmaktadır (Baytop, 2021; Blumenthal *ve ark.*,2000; Demirezer *ve ark.*, 2022). Braktelerle birlikte toplanmış çiçeklerden elde edilen uçucu yağ, şeker üzerine veya bir kahve fincanı içindeki suya damlatılarak uyku düzensizliklerinde kullanılır. Uçucu yağından mide rahatlatıcı, diüretik ve öksürük kesici olarak da yararlanılır (Demirezer *ve ark.*, 2021). Bitkinin brakte ve çiçekleri geleneksel Çin tıbbında spazmolitik olarak kullanılmaktadır (Gruenwald *ve ark.*,2007). Ihlamur çiçekleri ve brakteleri genellikle çay (infüzyon), sıvı ekstre ve tentür şeklinde kullanılır (EMA, 2012).

SONUÇ

Ihlamur, genellikle iyi tolere edilen bir bitkidir. Çoğunlukla soğuk algınlığında çay (infüzyon) halinde kullanılır. Ekstre ve tentürler 12 yaşın altındaki çocuklara verilmemelidir. İlaçlarla etkileşimine dair literatürde herhangi bir kayıt bulunmamaktadır (drugs.com; Şöhretoğlu, 2017). Ihlamur tüketimi sırasında diüretik etkisine bağlı olarak dehidratasyon riski ve kanda lityum konsantrasyonunun artması dikkate alınarak; diüretik ilaç ve lityum kullanan kişilerin hekimlerine danışmaları uygun olacaktır (rxlist. com).

Kaynaklar

- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün,* 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinkman, J. 2000. *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council, Integrative Medicine Communications, Newton. (ISBN: 978-0967077214).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı,Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- drugs.com/drug-interactions/linden-index.html
- EMA Monographs. 2012. EMA/HMPC/332115/2012, European Union herbal monograph on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Heyne or their mixtures, flos.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Christof, J. 2007. *PDR for Herbal Medicines*, 4th ed. Thomson Healthcare; Montvale, NJ.
- Şöhretoğlu, D. 2017. *Tilia cordata / Tilia platyphyllos,* Kış Ihlamuru, Yaz Ihlamuru, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler),

FFD Monografları-Bitkiler ve Etkileri, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).

- rxlist.com/linden/supplements.html
- Toker, G., Asian, M., Yeşilada, E., Memişoğlu, M., Ito, S. 2001. Comparative evaluation of the flavonoid content in officinal *Tillae flos* and Turkish lime species for quality assessment. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 26(1), 111-112.

Isırgan

Urtica dioica L., *U. urens* L.

Isırgan türleri (*Urtica dioica* L., Stinging nettle; *Urtica urens* L., Dwarf nettle), Urticaceae familyasına kayıtlı bitkilerdir. Türler Afrika, Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya, Asya ve Avrupa'da yaygın olarak yetişmektedir. Türkiye'de 5 tür ile temsil edilen *Urtica* cinsi, ülkemizin her yerinde ormanlarda, kayalıklarda, akarsu kıyılarında yaygın olarak görülmektedir (Davis, 1982; Harput, 2011; WHO Monographs, 1999). Isırganın yaprakları, toprak üstü kısımları, kök ve tohumları drog olarak kullanılmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Harput, 2011).

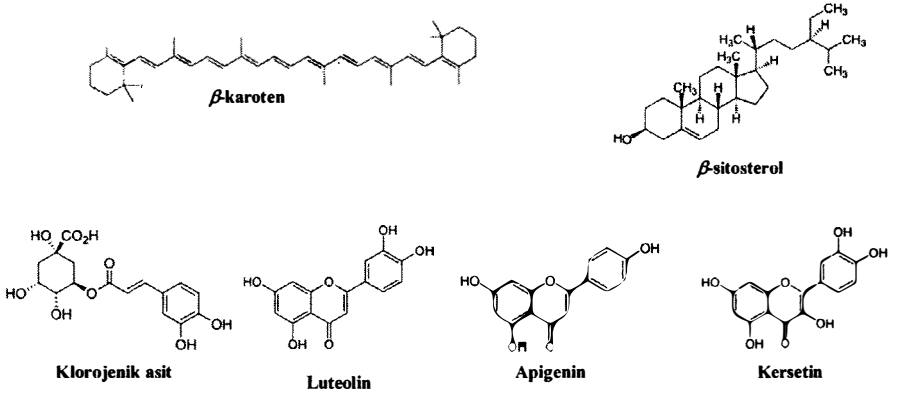
Isırgan yaprakları terpenoitler (Gül *ve ark.*, 2012), karotenoitler (β-karoten, neoksantin, violaksantin, lutein, likopen) (Kukrić *ve ark.*, 2012), yağ asitleri (palmitik asit, *cis*-9,12-linoleik asit ve α-linolenik asit) (Bağci, 2002; Guil-Guerrero, 2003), polifenolik bileşikler (Orčić *ve ark.* 2014; Otles *ve* Yalcin, 2012; Pinelli *ve ark.*, 2008; Rutto *ve ark.* 2013), tanenler, esansiyel amino asitler, vitaminler, karbonhidratlar, steroller, polisakkaritler, izolektinler (Guil-Guerrero, 2003; Kukrić *ve ark.*, 2012; Sajfrtová *ve ark.*, 2005) ve mineraller (demir) (Kara, 2009; Tack *ve* Verloo, 1996) taşır. Taze ısırgan yapraklarında az miktarda steroller ve daha yüksek konsantrasyonlarda flavonol glikozitleri de yer alır. Taze yaprakların kimyasal bileşiminde ayrıca karotenoitler (β-karoten, violaksantin, zeaksantin, luteoksantin ve lutein epoksit) (Upton, 2013), terpen dioller, terpen diol glikozitler, α-tokoferol, monoterpenler (Kavalalı, 2004) ve polifenolik asitler bulunur (Rosłon *ve* Węglarz, 2001; Węglarz *ve* Rosłon, 2000).

Isırganın toprak üstü kısımları (Şekil 1) fenolik asitler (kafeoilmalik asit, kafeik asit, klorojenik asit), flavonoitler (kersetin, izokersitrin, rutin, kemferol, izoramnetin, luteolin, apigenin, 3-hidroksi-3-metilglutaroil flavon), karotenoitler (β-karoten, likopen), lökotrienler, steroller (β-sitosterol); uçucu yağlar, asitler (asetik, butirik, sitrik, formik, fumarik asitler), vitaminler (A, B_2, C, K_1, folik asit, pantotenik asit), mineral

tuzlar (kalsiyum, potasyum, silikon ve nitratlar) ve aminler (asetilkolin, betain, kolin, histamin, seratonin, lesitin) taşır (Akbay *ve ark.*, 2003; Carvalho *ve ark.*, 2017).

Isırgan kökünde fitosteroller, pentasiklik triterpenoitler, kumarinler (skopoletin), lektinler, fenolik bileşikler (homovanilil alkol, vanilin, vanillik asit ve fenilpropanlar), lignanlar (izolarik, sekoizolarisirezinol ve neoolivil), tanenler, monoterpenler, polisakkaritler, seramidler ve yağ asitler bulunmaktadır (Kregiel *ve ark.*, 2018; Sajfrtová *ve ark.*, 2005).

Isırganın çiçek durumu fenolik bileşikler (klorojenik asit, kersetin, rutin ve izokersetin) açısından zengin bulunmuştur (Kregiel *ve ark.*, 2018)



Şekil 1. Isırgan (*Urtica dioica* L., *U. urens* L.) bitkilerinin toprak üstü kısımlarında ve köklerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Kökte bulunan bileşiklerin tıbbi açıdan çok önemli olduğu düşünülmektedir. Örneğin, homovanilil alkolün kardiyovasküler (kalp damar sistemi) hastalıklara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (De la Torre *ve ark.*, 2017), histamin ise öğrenme ve hafıza dahil bilişsel süreçleri (Blandina *ve ark.*, 2004) ve ayrıca nöromodülasyon (sinir sistemi düzenleyicisi) süreçlerinde yer alan nörotransmitterleri (Aquino *ve* Arias-Montano, 2012) etkiler. Fitosteroller, bağırsakta kolesterol emilimini azaltır ve böylece kan kolesterol seviyelerini düşürür (Salo *ve ark.*, 2005). Skopoletin, lipoprotein lipaz aktivitesinin bir uyarıcısıdır ve kardiyovasküler hastalıklara karşı korur (Yang *ve ark.*, 2007). Lignanlar bağışıklık yanıtlarını iyileştirir (Franciškovič *ve ark.*, 2017).

Isırgan kökleri iyi huylu prostat büyümesi ile ilişkili idrar yolları şi-

kayetlerinde çay (dekoksiyon), kuru ve sıvı ekstreleri halinde dahilen kullanılır. Bitkinin toprak üstü kısımları ve yapraklarından hazırlanan ekstrelerin diüretik (idrar söktürücü), hipotansif (tansiyon düşürücü), immünomodülatör (bağışıklık düzenleyici), prostat kanseri hücrelerinde antikanser, antiplatelet (pıhtı çözücü), hipolipidemik (kan yağlarını düşürücü), antienflamatuvar (iltihap giderici), antipiretik (ateş düşürücü), analjezik (ağrı kesici), antioksidan, antimikrobiyal etkileri gösterilmiştir (Akbay *ve ark.,* 2003; Durak *ve ark.*, 2004; El Haouari *ve ark.*, 2006; Gülçin *ve ark.,* 2004; Mahjoub *ve ark.*, 2012; Qayyum *ve ark.*, 2016; Safari *ve ark.*, 2016; Tahri *ve ark.,* 2000). Toprak üstü kısımları idrar yolları şikayetlerinde, böbrek taşı oluşumunu önleyici ve şeker hastalığında kan şekerini düşürmeye yardımcı olarak kullanılır. Ayrıca hafif eklem ağrılarında yararlıdır (Demirezer *ve ark.,* 2022).

Isırgan yaprakları lapa halinde ya da krem formunda gut, siyatik, tendonit ve hemoroit (basur) gibi hastalıklarda, burkulma, yanık ve böcek ısırıklarında kullanılır. Kafa derisindeki kan dolaşımını artırıp, saçlarda yağlanmayı ve kepeklenmeyi azalttığı için saç dökülmesinde ve kozmetikte kullanılan şampuanların bileşimlerinde yer alır (Harput, 2011).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Urtica urens (Cüce ısırgan) tohum ekstresinin nitrozodimetilamin *N*-demetilaz (NDMA) ve glutatyon *S*-transferaz (GST) enzimleri de dahil olmak üzere CYP2C6, CYP2E1, CYP3A1, CYP2D1, CYP2D2 gibi ilaç metabolize edici enzimleri modüle etme potansiyeli *in vivo* olarak sıçanlarda incelenmiştir. Polymerase Chain Reaction (PCR) verileri ve Western blot çalışmaları, cüce ısırgan ile tedaviden sonra CYP2C6 ve CYP2E1 mRNA düzeylerinin önemli ölçüde arttığını, buna karşın CYP3A1 mRNA düzeylerinin düştüğünü ve CYP2D1/2 düzeyinin ise değişmediğini göstermiştir. Cüce ısırgan tedavisinin karaciğer, akciğer ve böbrekte Glutatyon-S-Transferaz (GST) aktivitesini önemli ölçüde indüklerken, N-metil-D-aspartik asit (NDMA-ND) aktivitesini azalttığı gözlenmiştir. Tedavi sonrası CYP3A1 aktivitesi karaciğerde azalırken, akciğer ve böbrekte artmıştır. Bu sonuçlar, *Urtica* tohum ekstrelerinin birlikte uygulanan bazı ilaçların metabolizmasını inhibe etme ve/veya indükleme potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir (Agus *ve ark.,* 2009).

Isırgan ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Isırgan ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI[2]	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[3] [*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Aspirin	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar, dehidrasyon riski	mountsinai.org
Hidroklortiyazid	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar, dehidrasyon riski	mountsinai.org
İlaç ismi verilmemiş	Aditif etkileşim (Klinik tespit)	Hipotansiyon gözlenebilir	Vogel *ve ark.*, 2005
İlaç ismi verilmemiş	Aditif etkileşim ve diğer ilaçların atılımını artırabilirler (*In vitro* çalışma)	Hipotansiyon gözlenebilir[*] Alınan diğer ilaçların atılımı artabilir	Dearing *ve ark.*, 2001, Wojcikowski 2009
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar)			
İlaç ismi verilmemiş	Belirtilmemiş	Hipotansiyon	Teixeira *ve ark.*, 2017
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Kaptopril	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Enapril	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Lisinopril	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Fosinopril	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Kalp Damar Sistemi İlaçları (*Beta* Bloke Edici Ajanlar)			
Atenolol	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Metoprolol	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Propranolol	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Nifedipin	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org
Verapamil	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisi artar	mountsinai.org

Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	mountsinai.org
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisi azalır	mountsinai.org; webmd.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Klopidogrel	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisi azalır	mountsinai.org
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Lityum	Bitkinin idrar söktürücü etkisi nedeniyla ilacın kandaki düzeyi azalır	İlacın etkisi azalır; doz artımına gerek duyulur. Bu durumda da vücutta lityum birikimi ortaya çıkar	webmd.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları (Kan Şekerini Düşüren İlaçlar)			
İlaç ismi verilmemiş	Aditif etkileşim	Hipoglisemi riski	webmd.com
Pioglitazon	Sinerjistik etkileşim (Isırganın sulu etanollü ekstresinde gözlenen sonuç)	Hipoglisemi riski	Shokrzadeh *ve ark.*, 2017

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ile ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

Kaynaklar

- Agus, H.H., Tekin, P., Bayav, M., Semiz, A., Sen, A. 2009. Drug interaction potential of the seed extract of *Urtica urens* L. (dwarf nettle). *Phytother. Res.* 23(12), 1763-1770. doi: 10.1002/ptr.2848.
- Akbay, P., Basaran, A.A., Undeger, U., Basaran, N. 2003. *In vitro* immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother. Res.* 17(1), 34-37. doi: 10.1002/ptr.1068.
- Aquino, G., Arias-Montano, J.A. 2012. Neuromodulation and histamine: Re-

gulation of neurotransmitter release by H3 receptors. *Salud Ment.* 35, 345-352.
- Bağci, E. 2002. Fatty acid composition of the aerial parts of *Urtica dioica* (Stinging Nettle) L. (Urticaceae), in: Şener B. (Ed.) *Biodiversity, Biomolecular Aspects of Biodiversity and Innovative Utilization, "Proceedings of the Third IUPAC International Conference on Biodiversity"*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, NewYork (2002). (ISBN: 978-0-306-47477-8).
- Blandina, P., Efoudebe, M., Cenni, G., Mannaioni, P., Passani, M.B. 2004. Acetylcholine, histamine, and cognition: Two sides of the same coin. *Learn. Mem.* 11, 1-8. doi: 10.1101/lm.68004.
- Carvalho, A.R., Costab, G., Figueirinha, A., Liberal, J., Prior, J.A.V., Lopes, M.C., Cruz, M.T., Batista, M.T. 2017. *Urtica* spp.: Phenolic composition, safety, antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food Res. Int.* 99, 485-494. doi: 10.1016/j.foodres.2017.06.008.
- Davis, P.H. 1982. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Vol. 7, University Press, Edinburgh.
- Dearing, D.M., Mangione, A.M., Karasov, W.H. 2001. Plant secondary compounds as diuretics: an overlooked consequence. *Am. Zool.* 41, 890-901.
- De la Torre, R., Corella, D., Castañer, O., Martínez-González, M.A., Salas-Salvador, J., Vila, J., Estruch, R., Sorli, J.V., Arós, F., Fiol, M. 2017. Protective effect of homovanillyl alcohol on cardiovascular disease and total mortality: Virgin olive oil, wine, and catechol-methylathion. *Am. J. Clin. Nutr.* 105, 1297-1304. doi: 10.3945/ajcn.116.145813.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Durak, I., Biri, H., Devrim, E., Sözen, S., Avcı, A. 2004. Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer. *Cancer Biol. Ther.* 3(9), 855-857.
- El Haouari, M., Bnouham, M., Bendahou, M., Aziz, M., Ziyyat, A., Legssyer, A. 2006. Inhibition of rat platelet aggregation by *Urtica dioica* leaves extracts. *Phytother. Res.* 20(7), 568-572. doi: 10.1002/ptr.1906.
- Franciškoviċ, M., Gonzalez-Pérez, R., Orčić, D., Sánchez de Medina, F., Martínez-Augustin, O., Svirčev, E., Simin, N., Mimica-Dukić, N. 2017. Chemical composition and immuno-modulatory effects of *Urtica dioica* L. (stinging nettle) extracts. *Phytother. Res.* 31, 1183-1191. doi: 10.1002/ptr.5836.
- Guil-Guerrero, J.L., Rebolloso-Fuentes, M.M., Isasa, M.E.T. 2003. Fatty acids and carotenoids from stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *J. Food Compos. Anal.* 16, 111-119. doi: 10.1016/S0889-1575(02)00172-2.
- Gül, S., Demirci, B., Başer, K.H.C., Akpulat, H.A., Aksu, P. 2012. Chemical composition and *in vitro* cytotoxic, genotoxic effects of essential oil from *Urtica dioica* L. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 88, 666-671. doi: 10.1007/s00128-012-0535-9.
- Gülçin, I., Küfrevioğlu, Ö.İ., Oktay, M., Büyükokuroğlu, M.E. 2004. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica*

L.). *J. Ethnopharmacol.* 90, 2(3), 205-215.
- Harput, Ü.Ş. 2011. *Urtica dioica, Urtica urens* - Isırgan, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), *FFD Monografları- Tedavide Kullanılan Bitkiler*, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, (ISBN: 978-975-567-073-7)
- Kara, D. 2009. Evaluation of trace metal concentrations in some herbs and herbal teas by principal component analysis. *Food Chem.* 114, 347-354. doi: 10.1016/j.foodchem.2008.09.054.
- Kavalalı, G.M. 2004. *Urtica*: The Genus *Urtica*. CRC Press, Boca Raton, FL, USA.
- Kregiel, D., Pawlikowska, E., Antolak, H. 2018. *Urtica* spp.: Ordinary plants with extraordinary properties. *Molecules.* 23(7), Article ID. 1664. doi: 10.3390/molecules23071664.
- Kukrić, Z.Z., Topalić-Trivunović, L.N., Kukavica, B.M., Matoš, S.B., Pavičić, S.S., Boroja, M.M., Savić, A.V. 2012. Characterization of antioxidant and antimicrobial activities of nettle leaves (*Urtica dioica* L.). *APPTEF.* 43, 1-342. doi: 10.2298/APT1243257K.
- Mahjoub, S., Davari, S., Moazezi, Z., Qujeq, D. 2012. Hypolipidemic effects of ethanolic and aqueous extracts of *Urtica dioica* in rats. *World Appl. Sci. J.* 17(10), 1345-1348.
- mountsinai.org/health-library/herb/stinging-nettle#:~:text=Antiplatelet%20and%20anticoagulant%20drugs%20(blood,Aspirin)
- Orčić, D., Francišković, M., Bekvalac, K., Svirčev, E., Beara, I., Lesjak, M., Mimica-Dukić, N. 2014. Quantitative determination of plant phenolics in *Urtica dioica* extracts by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection. *Food Chem.* 143, 48-53. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.07.097.
- Otles, S., Yalcin B. 2012. Phenolic compounds analysis of root, stalk, and leaves of nettle. *Sci. World J.* Article ID. 564367. doi: 10.1100/2012/564367.
- Pinelli, P., Leri, F., Vignolini, P., Bacci, L., Baroni, S., Romani, A. 2008. Extraction and HPLC analysis of phenolic compounds in leaves, stalks, and textile fibers of *Urtica dioica* L. *J. Agric. Food Chem.* 56, 9127-9132. doi: 10.1021/jf801552d.
- Qayyum, R., Qamar, H.M., Khan, S., Salma, U., Khan, T., Shah, A.J. 2016. Mechanisms underlying the antihypertensive properties of *Urtica dioica. J. Translat. Med.* 14, 1, 1-13.
- Rosłon, W., Węglarz, Z. 2001. Polyphenolic acids of female and male forms of *Urtica dioica*; Presented at the International Conference on Medicinal and Aromatic Plants (Part II); Budapest, Hungary.
- Rutto, L.K., Xu, Y., Ramirez, E., Brandt, M. 2013. Mineral properties and dietary value of raw and processed stinging nettle (*Urtica dioica* L.) *Int. J. Food Sci.* Article ID 857120. doi: 10.1155/2013/857120.
- Safari, V., Ngugi, M., Orinda, G., Njagi, E. 2016. Anti-pyretic, anti-inflammatory and analgesic activities of aqueous leaf extract of *Urtica dioica* L. in albino mice. *Med. Aromat. Plants*, 5(2), 237. doi:10.4172/2167-0412.1000237.
- Sajfrtová, M., Sovová, H., Opletal, L., Bártlová, M. 2005. Near-critical ext-

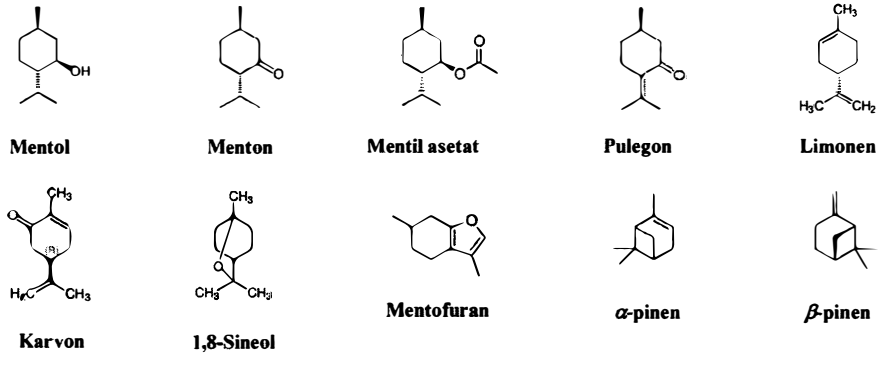
raction of β-sitosterol and scopoletin from stinging nettle roots. *J. Supercrit. Fluid.* 35, 111-118. doi: 10.1016/j.supflu.2004.12.008.

- Salo, P., Hopia, A., Ekblom, J., Lahtinen, R., Laakso, P. 2005. Plant stanol ester as a cholesterol lowering ingredient of Benecol® foods, in: Akoh C., Lai O.-M. (Editors). *Healthful Lipids*. AOCS Press; Urbana, IL, USA.
- Shokrzadeh, M., Sadat-Hosseini, S., Fallah, M., Shaki, F. 2017. Synergism effects of pioglitazone and *Urtica dioica* extract in streptozotocin-induced nephropathy via attenuation of oxidative stress. *Iranian J. Basic Med. Sci.* 20(5), 497.
- Tahri, A., Yamani, S., Legssyer, A., Aziz, M., Mekhfi, H., Bnouham, M. 2000. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J. Ethnopharmacol.* 73(1-2), 95-100.
- Teixeira, K., dos Santos, P., Citadini-Zanette, V., DalBó, S., de Aguiar Amaral, P. 2017. Medicinal plants that can cause changes in blood pressure and interactions with antihypertensive agents. *Am. J. Ethnomed.* 4, 1.
- Upton, R. 2013. Stinging nettles leaf (*Urtica dioica* L.): Extraordinary vegetable medicine. *J. Herb. Med.* 3, 9-38.
- Vogel, J.H., Bolling, S.F., Costello, R.B., Guarneri, E.M., Krucoff, M.W., Longhurst, J.C. 2005. Integrating complementary medicine into cardiovascular medicine: a report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents (writing committee to develop an expert consensus document on complementary and integrative medicine). *JACC*, 46(1), 184-221.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-664/stinging-nettle
- Węglarz, Z., Rosłon, W. 2000. Developmental and chemical variation in aboveground organs in the male and female forms of common nettle (*Urtica dioica* L.) *Herb. Polonica.* 46, 324-331.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. 1999. World Health Orgazination, Vol. 1, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).
- Wojcikowski, K., Wohlmuth, H., John- son, D. W., Rolfe, M., and Gobe, G. 2009. An *in vitro* investigation of herbs traditionally used for kidney and urinary system disorders: potential therapeutic and toxic effects. *Nephrology* (Carlton), 14, 70-79.
- Yang, J.Y., Koo, J.H., Yoon, H.Y., Lee J.H., Park, B.H., Kim, J.S., Chi, M.S., Park, J.W. 2007. Effect of scopoletin on lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes. *Int. J. Mol. Med.* 20, 527-531. doi: 10.3892/ijmm.20.4.527.

İngiliz Nanesi
Mentha x piperita L.

İngiliz nanesi (*Mentha* x *piperita* L., Peppermint), Lamiaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Avrupa ülkeleri ile Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde doğal olarak yetişir. Türkiye'de kültürü yapılır. Tıbbi nane olarak da tanınan İngiliz nanesi aslında *Mentha aquatica* ve *Mentha spicata* türlerinin melezi olan bir bitkidir (Ağca, 2011; Demirezer *ve ark.*, 2022). *Mentha x piperita* tıbbi amaçla kullanılabilecek tek tür olduğu için 'tıbbi nane' olarak da tanımlanmıştır.

İngiliz nanesi bitkisinin yaprakları uçucu yağ taşır. Uçucu yağda başlıca mentol, menton, 1,8- sineol, limonen, mentofuran, mentil asetat, izomenton, pulegon, karvon, β-pinen, α-pinen, germakren D, *trans*-sabinen hidrat bulunduğu tespit edilmiştir (Tate, 1997) (Şekil 1). Tıbbi nane yaprakları, uçucu yağ dışında flavonoitler, polimerize polifenoller, karotenoitler, tokoferoller, saponinler ve kolin içerirler (Sharafi, 2010).



Şekil 1. İngiliz nanesi (*Mentha* x *piperita* L.) uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

İngiliz nanesi yapraklarından hazırlanan çay (infüzyon) yanında katı veya sıvı ilaç şekilleri (tentür) hazımsızlık ve gaz şikayetleri gibi sindirim sistemi rahatsızlıklarını rahatlatmak amacıyla, bulantı ve kusmaya karşı kullanılır. Uçucu yağı ağrı kesici, spazm çözücü, sindirimi rahatlatıcı, gaz giderici ve öksürük kesici etki gösterir. Mide bağırsak sisteminde görülen hafif kasılmaları rahatlatmak amacıyla gaz ve karın ağrılarında, özellikle huzursuz bağırsak sendromlu (IBS) hastalarda dahilen kullanılır. Haricen inhalasyon şeklinde öksürük ve soğuk algınlığına, kas kasılması ve kramplara ve nevraljiye karşı kullanılır. Tıbbi nane yapraklarından hazırlanan preparatlara veya mentole karşı aşırı hassasiyet gelişebilir. Reflüsü olan hastalarda nane yaprağı ve preparatları kullanılmamalıdır. Aksi halde reflü şikayetleri, mide ekşimesi ve yanması artabilir. Safra kesesi taşı ve diğer safra rahatsızlıkları olan hastalarda nane yaprağı ve preparatları dikkatli kullanılmalıdır (Blumenthal *ve ark.*, 1998; Demirezer *ve ark.*, 2021, 2022; ESCOP Monographs, 2003).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Enterik kaplı tıbbi nane kapsülleri; famotidin, simetidin, ranitidin, esomeprazol, lansoprazol ve omeprazol gibi mide asidini azaltan ilaçlarla aynı anda alındığında bağırsaklar yerine midede çözünebilir. Bu da etkinin azalması anlamına gelebilir. Tıbbi nane ürünlerinin asit azaltıcı bir ilaçtan en az 2 saat önce veya sonra alınması uygun olur (stlukes-stl.com).

Tıbbi nane uçucu yağının içerdiği mentol ve mentil asetat, CYP3A4 aracılı nifedipin metabolizasyonunu inhibe edebilir ve felodopin konsantrasyonlarını artırabilir (Keifer *ve ark.*, 2007; Posadzki *ve ark.*, 2013).

Tıbbi nane bitkisi ile herhangi bir etkileşim bugüne kadar bildirilmemiştir. Ancak tıbbi nane uçucu yağı ile bazı ilaçlar etkileşebilir.

Bu etkileşimler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. İngiliz nanesi (*Mentha x piperita* L.) uçucu yağı ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM-MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			
Tramadol	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Antibiyotikler (İlaç ismi verilmemiş)	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisinde artış	Keifer *ve ark.*, 2007; Posadzki *ve ark.*, 2013
Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			
Siklosporin	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde düşme	Keifer *ve ark.*, 2007; Posadzki *ve ark.*, 2013
Takrolimus	İlacın plazma konsantrasyonu artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Tofasitinib	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Dermatolojik Antibiyotik ve Kemoterapötik İlaçlar			
Oksitetrasiklin	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisinde artış	Keifer *ve ark.*, 2007; Posadzki *ve ark.*, 2013
Retapamulin	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Dermatolojik İlaçlar/Kortikosteroid Dışında Atopik Dermatit Tedavisinde Kullanılan Ajanlar			
Takrolimus	Bkz. **Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar** (İmmünsupresif Ajanlar)		

Gut Hastalığı İlaçları			
Kolşisin	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
İyi Huylu Prostat Büyümesi İlaçları			
Alfuzosin	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Kabızlık Tedavisi İçin İlaçlar			
Prukolprid	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
İlaç ismi verilmemiş	Sinerjistik etkileşim	İlacın etkisinde artış	Keifer *ve ark.*, 2007; Posadzki *ve ark.*, 2013
Amlodipin	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Doksorubisin	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Enzalutamid	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Ibrutinib	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprozolam	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Lovastatin	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Migren İlaçları (Selektif Seratonin (5HT1) Agonistleri)			
Zolmitriptan	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com

Parkinson İlaçları			
Ropinirol	Belirtilmemiş	Yan etkilerin riski veya şiddeti artabilir	drugs.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Silotazol	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Aripiprazol	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Klozapin	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Haloperidol	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Iloperidone	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları			
Eliglustat	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com
Öksürük İlaçları			
Benzoik asit	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde düşme	Keifer *ve ark.*, 2007; Posadzki *ve ark.*, 2013
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları			
Roflumilast	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	drugs.com
Zopiklon	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com

Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Erektil Disfonksiyon-İktidarsızlık İlaçları)			
Vardenafil	İlacın metabolizması azalır	Belirtilmemiş	drugs.com

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

SONUÇ

Tıbbi nane yaprakları ile yapraklardan elde edilen uçucu yağın geniş kullanım alanı bulunmaktadır. Hazımsızlık ve gaz şikayetleri gibi sindirim sistemi rahatsızlıklarının yanı sıra bulantı ve kusmaya karşı da kullanılır. Uçucu yağı ağrı kesici, spazm çözücü, sindirimi rahatlatıcı, gaz giderici, öksürük kesici etki gösterir. Tıbbi nane yapraklarından hazırlanan preparatlara veya mentole karşı aşırı hassasiyet gelişebilir. Reflüsu olan hastalarda şikâyetleri artırabilir, mide ekşimesi ve yanması meydana gelebilir (Blumenthal *ve ark.*, 1998; Demirezer *ve ark.*, 2021; 2022; ESCOP Monographs, 2003; Gruenwald *ve ark.*, 2000). Tıbbi nane yaprakları ve yapraklardan elde edilen uçucu yağının diğer ilaçlarla ciddi etkileşimleri bulunmamıştır. Ancak bugüne kadar herhangi bir etkileşimin tespit edilmemiş olması, hiçbir etkileşimin olmayacağı anlamına da gelmemelidir.

Kaynaklar

- Ağca, A. 2017. *Mentha piperita*-İngiliz nanesi, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler) *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri, 3.* Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Blumenthal, M., Busse, W.R., Goldberg, A., Gruenwald, J., Hall, T., Riggins, C.W., 1998. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines.* Austin, TX: American Botanical Council. (ISBN 096555550X).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).

- drugs.com/drug-interactions/peppermint.html
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. (Eds.). 2000. *PDR for Herbal Medicines*, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-56363-361-2).
- Keifer, D., Ulbricht, C., Abrams, T.R., Basch, E., Giese, N., Giles, M., DeFranco, K.C, Miranda, M., Woods, J. 2007. Peppermint (*Mentha piperita*): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Herb Pharmacother.* 7, 91-143.
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. 2013. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 295-307.
- Sharafi, S.M., Rasooli, I., Owlia, P., Taghizadeh, M., Astaneh, S.D. 2010. Protective effects of bioactive phytochemicals from *Mentha piperita* with multiple health potentials. *Pharmacog. Mag.*, 6(23), 147-153.
- stlukes-stl.com/health-content/medicine/33/000924.htm
- Tate, S. 1997. Peppermint oil: a treatment for postoperative nausea, *J. Adv. Nurs.* 26(3), 543-549.

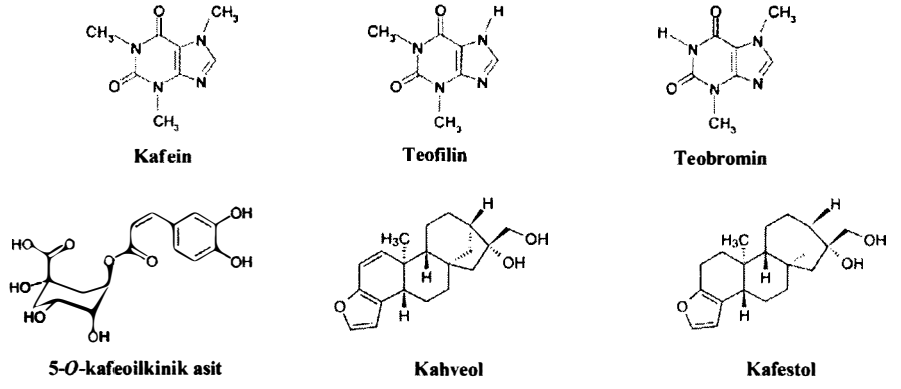
Kahve
Coffea L. türleri

Kahve (*Coffea arabica* L.), Rubiaceae familyasına kayıtlı; sosyal ve ekonomik açıdan önemli bir bitkidir. Tropikal Afrika, Madagaskar, Güney ve Güneydoğu Asya'da yayılış göstermektedir (Guyot *ve ark.*, 2020). Bitkinin kurutulmuş çekirdekleri (tohumları) kavrulup öğütüldükten sonra su ile kaynatılıp sıcak içecek olarak kullanılır. *Coffea arabica* L. (Arabistan kahvesi) yanında *C. canephora* Pierre ex A. Froehner (Sin. *C. robusta* L. Linden) (Robusta kahvesi) ve *C. liberica* Hiern. (Liberica kahvesi) çekirdekleri de aynı amaçla kullanılır (Nieber, 2017; Williamson *ve ark.*, 2009). Kahvenin hazırlanışı sırasında öğütülen çekirdeklerin boyutu, demleme süresi, suyun sıcaklığı ve filtreleme gibi değişik faktörlere bağlı olarak farklı tipte kahve içecekleri (Türk kahvesi, Espresso, Café latte, Cappuccino, Americano, Mocha, granül kahve vb.) hazırlanabilir.

Kahvenin kendine has kokusu ve aroması kahve çekirdeklerinin kavrulması sonucu oluşan bir dizi kimyasal reaksiyon sırasında gelişir. Örneğin, polisakkaritler kavurma sırasında düşük molekül ağırlıklı karbonhidratlara parçalanır. Kavurma sırasında oluşan bileşikler, kahvenin farmakolojik etkilerinden de sorumludur. Bununla birlikte kavurma sırasında organik maddenin yanması sonucunda polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi çeşitli kanserojen bileşikler de oluşabilir. Ancak bu tip maddelerin önemsiz miktarlarda oluştukları bilinmektedir (Esquivel *ve* Jiménez, 2012).

Kavrulmuş kahve çekirdeklerinin bileşiminde farklı yapıda bileşikler yer alır. Bileşiklerin yapıları kahvenin cinsine, çekirdeklerin işlenmesine ve kavrulmasına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Çekirdeklerde esas olarak kafein (1,3,7-trimetilksantin; %1-4), teofilin (1,3-dimetilksantin) ve teobromin (3,7-dimetilksantin) adı verilen ksantin türevleri ile klorojenik asitler (5-*O*-kafeoilkinik asit, feruloilkinik asit, dikafeoil asit), diterpenler (kahveol, kafestol), steroller, laktonlar, niasin (B_3 vita-

mini), trigonellin (B_3 vitamininin öncü maddesi), magnezyum, potasyum ve E vitamini bulunur (Esquivel *ve* Jiménez, 2012; Higdon *ve* Frei, 2006; Nieber, 2017) (Şekil 1).



Şekil 1. Kahve (*Coffea* L. türleri) çekirdeklerinde bulunan ve pişirme sırasında oluşan bazı önemli bileşikler

Kahve, sıcak tüketilen bir içecek olup uyarıcı ve idrar artırıcı (diüretik) etkileri de bulunan bir üründür. İnsanlarda kahve tüketiminin sağlığa etkileri üzerine yapılan çalışmaların çoğu gözlemseldir. Kafein, kahvenin etkilerinden sorumlu tutulan ve merkezi sinir sistemini (MSS) uyarıcı, kan dolaşımını ve solunumu artırıcı etkileri ile tanınan bir bileşiktir. Kahvenin, türüne ve hazırlama şekline göre içerdiği kafein oranı değişmektedir (dePaula *ve* Farah, 2019). Kafeinin diğer olası faydaları arasında duygu durumu geliştirme, daha iyi egzersiz performansı ve tepki süresi sağlama ile Parkinson hastalığına ait belirtilerin azalması da yer alır. Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik araştırmalar kahve tüketiminin tip 2 diyabet, karaciğer hasarı, siroz, hepatoselüler karsinom (karaciğer kanseri) ve Alzheimer gibi hastalıkların oluşma riskini azaltabileceğini de düşündürmektedir. Bununla birlikte kafeinin, kalp çarpıntısı, uykusuzluk ve hafif bağımlılık gibi bazı olumsuz etkileri de vardır ki, bu durum günümüzde kafeinsiz kahve endüstrisinin gelişmesine de yol açmıştır (Bae *ve ark.*, 2014; Esquivel *ve* Jiménez, 2012; Higdon *ve* Frei, 2006; Williamson *ve ark.*, 2009). Kahve tüketiminin serum kolesterol düzeyleri üzerindeki etkisinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, kaynamış kahve tüketiminin, doza bağlı olarak, serumda total

kolesterol ve LDL konsantrasyonlarını artırdığı; filtre kahve tüketiminin ise kolesterol düzeylerinde çok az bir artışa neden olduğu anlaşılmıştır. Kahvenin bu etkisinden diterpenlerin (kafestol ve kahveol) sorumlu olduğu gösterilmiştir. Diterpenler, öğütülmüş kahve çekirdeklerinin pişirilmesi sırasında oluşurlar fakat kahve filtre kağıdından süzüldüğünde bu maddeler filtre kağıdında kalırlar. Bu nedenle Türk kahvesi, İskandinavya kaynamış kahvesi ve French press kahvesi (cafetiere) gibi bazı kahveler nispeten yüksek oranlarda kafestol ve kahveol içerirken, filtre kahve ve granül kahve bu maddeleri daha düşük oranda taşır. Espresso'da diterpen konsantrasyonları nispeten yüksek olmasına rağmen, küçük porsiyon ile sunulması, bu kahveyi orta düzeyde kafestol ve kahveol kaynağı yapar (Higdon *ve* Frei, 2006).

Uygun miktarlarda (1-4 fincan/gün) tüketilen kahve güvenli olarak kabul edilir (Nieber, 2017). Ancak hassas bünyeli kişilerde veya fazla miktarda tüketildiğinde uykuyu kaçırma, kalp çarpıntısı, baş ağrısı, sinirlilik, tansiyon yüksekliği gibi bazı yan etkilere neden olduğu da bilinmektedir. Özellikle kalp hastaları, yüksek tansiyonlu kişiler ile midesi hassas olanlar kahve tüketimi konusunda dikkatli olmalıdır. Kahvenin içerdiği kafein insan plasentasını geçerek, fetüste annedekine benzer bir konsantrasyona ulaşabildiğinden, hamilelerde aşırı kafein tüketiminin düşük riski veya bozulmuş fetüs büyümesine neden olabileceği değerlendirilmiştir. Hamile kalmayı planlayan veya gebelik döneminde olan kadınlar için kafein alımı günde 300 mg'ı geçmemelidir. Kafein alımına yönelik yapılan çalışmalarda, sinirlilik veya kaygı gibi davranış değişikliklerinin gözlenmesi nedeniyle, çocuklar bir risk grubu olarak tanımlanmış ve günlük olarak 2,5 mg/kg kafein alımının, çocuklarda üst sınır olması gerektiği yargısına varılmıştır (Bae *ve ark.*, 2014; Higdon *ve* Frei, 2006).

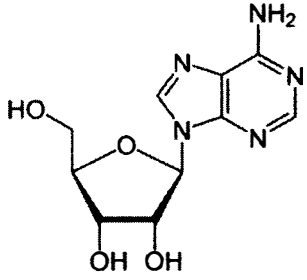
Yeşil kahve çekirdekleri yüksek sıcaklıklarda kavrulduğunda, amino asitler ve karbonhidratlar arasında oluşan bir dizi kimyasal reaksiyon sonrası birçok farklı bileşen oluşur. Bu bileşenlerin yanı sıra kahve çekirdeklerinde bulunan polifenolik yapılar da (fenolik ve klorojenik asitler) kahvenin etki ve biyoyararlanımından sorumludur. Kafein (1,3,7-trimetilksantin), kahvenin en yaygın olarak bilinen ve en çok araştırılan bileşenidir. Ağızdan alındıktan sonra hidrofobik özelliği sayesinde plasenta ve kan-beyin engeli dahil tüm biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer; mide (%20) ve ince bağırsak (%80) tarafından tamamen emile-

rek, beyin dahil olmak üzere tüm dokulara ve vücut sıvılarına (safra, süt, tükürük, ter, idrar ve semen) yayılır. Kafein ağızdan alındıktan sonra 15-120 dakika içinde kandaki doruk konsantrasyonuna ulaşır. Bu süre kişinin midesinin boşalma hızına ve bireyler arasındaki metabolizma hızı farkına bağlı olarak değişir. Kafeinin emilim hızı kadınlarda, erkeklere oranla daha fazladır (dePaula *ve* Farah, 2019; Feruzzi, 2010; Higdon *ve* Frei, 2006; Nardini *ve ark.*, 2002; Stalmach *ve ark.*, 2009). Kafeinin vücuttaki yarılanma ömrü; yaş, karaciğer fonksiyonlarının düzenliliği, hamilelik, kullanılan ilaçlar ve kafein metabolizması için gerekli olan karaciğer enzimlerinin düzeyi gibi faktörlere bağlı olarak bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir. Bu süre sağlıklı bireylerde 3-4 saatken hamile kadınlarda 9-11 saate çıkmakta, küçük çocuklarda ve gençlerde ise yetişkinlerden daha uzun olmaktadır (Nieber, 2017).

Kafeinin metabolizasyonu esas olarak karaciğerde gerçekleşir ve metabolizasyonda sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP1A2 ve CYP2A6 ile *ksantin oksidaz* ve *N-asetiltransferaz* (NAT2) enzimleri rol oynar. Kafein, karaciğerde CYP1A2 tarafından metabolize edilerek paraksantin (%80-90), teobromin ve teofilin'e dönüşür. Ana metabolit olan paraksantin yine CYP1A2 tarafından demetillenerek 1-metilksantin'e; bu madde ise *ksantin oksidaz* enzimi tarafından oksitlenerek 1-metilürik asite dönüştürülür. Paraksantin aynı zamanda CYP2A6 izoenzimi tarafından da hidroksillenerek 1,7-dimetilürik asit veya *N-asetiltransferaz 2* (NAT2) enzimi tarafından asetillenerek 5-asetilamino-6-formilamino-3-metilurasil bileşiğine döner. Bu son madde çok kararlı bir madde olmadığı için hızla 5-asetilamino-6-amino-3-metilurasil bileşiğine dönüşür. Kafeinin metabolizasyonunda CYP1A1, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimleri de düşük düzeyde rol alır (Alsabri *ve ark.*, 2018; Faber *ve ark.*, 2005; Higdon *ve* Frai, 2006; Nieber, 2017)

Kahvedeki fenolik maddelerin ve klorojenik asitlerin emilim ve biyoyararlanımının araştırıldığı çalışmaların sayısı çok fazla değildir. *In vivo* (hayvan) çalışmalarda klorojenik asitlerin önce ağırlıklı olarak kafeik asit ve diğer bazı fenolik asitlere hidroliz olduğu; ardından da dihidrokafeik asit ve dihidroferulik asit gibi metabolitlerin oluştuğu kabul edilmektedir. Daha sonra bağırsak ve karaciğer düzeyinde gerçekleşen çeşitli konjugasyon reaksiyonları sonucunda aglikonlar veya sülfat, glukuronit ve metil metabolitleri açığa çıkar (Alsabri *ve ark.*, 2018; dePaula *ve* Farah, 2019; Nardini *ve ark.*, 2002; Stalmach *ve ark.*, 2009).

Kafein, etkilerini farklı mekanizmalarla ortaya koyabilen psikoaktif bir bileşiktir. Kafeinin uyarıcı etkilerinin adenozin reseptörleri üzerinde gösterdiği antagonizmadan (engelleyici etki) kaynaklandığı düşünülmektedir. Adenozin yaşam için gerekli olan bir nükleotittir (Şekil 2) ve adenozin A1, $A2_A$, $A2_B$, A3 reseptörlerine bağlanarak uyku regülasyonu, ağrı hissi, kardiyak dolaşım, bağışıklık fonksiyonu gibi birçok biyolojik işlevde rol alır. Kafein, molekül yapısı itibariyle adenozine oldukça benzer ve ağız yoluyla alındığında adenozin A1 ve $A2_A$ reseptörlerine bağlanarak antagonistik etki ile nükleotidin etkilerini kuvvetli bir şekilde engeller. Kafeinin bu etkisi sonucunda merkezi sinir sistemi üzerinde bazı uyarıcı etkiler oluşur (örn. yorgunluk hissi azalır, uykusuzluğa karşı direnç gelişir). Ayrıca damarlar büzülür, kan basıncı artar, metabolizma hızlanır ve idrarda artış (diürez) görülür. 2-3 fincan kahve, kafeinin bu antagonistik etkiyi göstermesi için gerekli olan 20-40 µmol/L plazma kafein seviyelerini sağlayabilir. Kafeinin beynin farklı bölgelerinde, sinirler arası boşlukta bazı kimyasal taşıyıcıların (nörotransmitter) miktarını artırarak sinir iletimini etkilediği ve bu etkinin kafeinin ortaya koyduğu psikomotor uyarıcı özelliklerle uyumlu olduğu da gösterilmiştir (Alsabri *ve ark.*, 2018; Bae *ve ark.*, 2014; Cano-Marquina *ve ark.*, 2013; Fredholm, 1995; James, 2004).



Şekil 2. Adenozin

Kafeinin diğer etki mekanizmaları arasında *fosfodiesteraz* enziminin inhibisyonu ve sinir dokuları ile iskelet ve kalp kasındaki hücre içi depolama alanlarından kalsiyumun hareket etmesini sağlaması da yer alır. Fakat bu etkilerin görülmesi için gereken kafein dozlarına (100-1000 µmol/L) günlük kafein (çay, kahve v.b.) tüketim miktarları ile çıkılamayacağı öngörüldüğünden, bu etkilerin vücutta gerçekleşmeyeceği kabul edilmektedir (Carrillo *ve* Benitez, 2000)

Kafeinin uyarıcı etkileri ağızdan alındıktan sonraki 30-60 dakika içinde ortaya çıkar ve ortalama olarak 3-5 saat sürer. Yüksek dozlarda kafein tüketimi sonrasında bazı kişilerde huzursuzluk, gerginlik, sinirlilik, yüksek tansiyon, baş ağrısı, uykusuzluk, iştahsızlık, ishal, baş dönmesi, ellerde titreme gibi yan etkiler ortaya çıkar. Bu olaya 'kafeinizm' denir. Bu dönemde kafeinin kalp damar sistemi ile mide-bağırsak sistemi üzerinde de bazı yan etkileri ortaya çıkabilir. Bu etkiler arasında başlıca kalpte çarpıntı (taşikardi), kalpte atım bozuklukları (aritmi), yüzde kızarma, belirgin dolaşım yetmezliği, bulantı, mide ağrısı, peptik ülser (bazen) ve kusmayla kan gelmesi (hematemez) yer alır. Bu yan etkiler yetişkinlerde 500-600 mg/gün üzerindeki kafein doz seviyelerinde gözlenebilir. Kafeinin ölümcül dozunun yaklaşık olarak 8-10 g/gün olduğu tahmin edilmektedir. Fakat yetişkinlerde kafein ölümlerinin 5 g/gün gibi daha düşük dozlarda bile ortaya çıkabileceği de bildirilmiştir. Ancak kafein nedenli ölümcül zehirlenme vakaları çok nadir olarak görülmektedir. Sürekli olarak kafein tüketmek, vücuttaki adenozin reseptörlerinin üretimini artırır. Böylece adenozinin bu reseptörlere bağlanma olasılığı da artar. Dolayısıyla gün boyunca düzenli bir şekilde kahve tüketildiğinde, çoğu bireyde birkaç gün içinde kafeinin etkilerinin çoğuna karşı tam tolerans gelişir ve bir süre sonra kafeinin etkileri azalmaya başlar. Uzun süre ve yüksek oranda kafein tüketen kişilerde, tüketimin azaltılması sonrasında, düşük doz kafeine karşı bazı olumsuz reaksiyonlar gelişebilir. Bu kişilerde kahve tüketiminin ani olarak sonlandırılması da yoksunluk belirtilerinin görülmesine neden olur. Kafeine karşı fiziksel bağımlılık ve yoksunluk belirtileri vaka raporları ve deneysel çalışmalar ile belgelenmiştir. En yaygın olarak bildirilen yoksunluk belirtileri arasında baş ağrısı, uyuşukluk, yorgunluk, sinirlilik, sosyal duygularda azalma, konsantrasyon güçlüğü ve depresif ruh hali bulunmaktadır. Daha az sıklıkla bildirilen belirtiler ise titreme, kas sertliği, burun akıntısı ve kafa karışıklığı olarak kayıtlara geçmiştir. Belirtilerin şiddeti, düzenli olarak tüketilen kafein miktarına, tüketim programına ve muhtemelen kafeinin o bireydeki metabolizma hızına ve eliminasyon yarı ömrüne bağlıdır (Alsabri *ve ark.*, 2018; Carrillo *ve* Benitez, 2000; Higdon *ve* Frei, 2006; Williamson *ve ark.*, 2009).

Çocuklarda akut kafein toksisitesi şiddetli kusma, taşikardi, merkezi sinir sistemi ajitasyonu ve normalden fazla idrar ile kendini gösterir. 3-10 mg/kg dozlarda kafein çocuklarda baş ağrısı, mide bulantısı ve ka-

rın ağrısına neden olmaktadır. 5 yaşındaki bir kız çocuğu için 3 g kafein dozunun öldürücü olduğu da bildirilmiştir (Alsabri *ve ark.*, 2018).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Kahve, tüm dünyada sevilen ve çok yaygın bir şekilde tüketilen günlük içeceklerin başında gelir. Yiyeceklerle de yüksek oranda tüketilen kahvenin ilaçlarla etkileşimleri çok sayıda epidemiyolojik ve sistematik çalışmaya konu olmuştur. Ayrıca kahvenin ana maddesi olan kafein ile ilaçlar arasındaki etkileşimler üzerinde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kahve önemli miktarda kafein içerdiğinden, kafeine ait her türlü etkileşim ürünün kafeinsiz olduğu belirtilmediği sürece kahve için de geçerli kabul edilmektedir.

Bu bölümde önce kahve tüketiminin bazı ilaç grupları üzerindeki etkileri verilecek daha sonraki bölümde kahvenin ana maddesi olan kafein ile görülen etkileşimler değerlendirilecektir.

Kahvenin İlaçlarla Etkileşimleri

Kahve ve antidiyabetik ilaçlar

Tip 2 diyabet, kan damarları üzerinde mikro ve makro düzeyde etkileri olan ilerleyici bir hastalıktır. Gerek damarlar üzerindeki etkileri ve gerekse arterlerde plak oluşması (ateroskleroz) tip-2 diyabetin ana unsurları olup, bu hastalıktan dolayı yaşanan ölümlerin çoğunun da temel nedenleridir. Diğer taraftan tip 2 diyabet hastalığı olan kişiler arasında ölümcül iskemik kalp hastalığı ve inme gibi kalp damar sistemi rahatsızlıkları ile koroner kalp hastalıklarının görülme riski de oldukça yüksektir (Bidel *ve ark.*, 2006). Bir araştırmada, kahvenin ölümcül olmayan kalp krizi (miyokard enfarktüsü) riskini artırabileceği de öngörülmüş ancak bu riskin yalnızca belirli bir genotipe ve yavaş kafein metabolizmasına sahip bireyler için geçerli olduğu yargısına varılmıştır (Cornelis *ve ark.*, 2006).

Günlük kahve tüketimi ile tip 2 diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma ve incelemeler, kahve tüketiminin tip 2 diyabet riskinin azalmasına katkı yaptığına işaret etmektedir (Bidel *ve ark.*, 2006; van Dam, 2006). Avrupa'da kişi başı kahve tüketiminin en fazla görüldüğü Finlandiya'da, tip 2 diyabet hastaları üzerinde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada da kahve içmenin tip 2 diyabete dayalı toplam ölüm sayısında

ve kalp-damar sistemi hastalıklarına bağlı ölümlerde gözlenen azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bidel *ve ark.*, 2006). Ancak bazı randomize çalışmalarda ise sağlıklı deneklerin kısa sürede (4 hafta) yüksek miktarda filtre kahve tüketimlerinin insülin duyarlılığı üzerinde zararlı etkileri olduğu da gösterilmiştir (van Dam *ve ark.*, 2004). Antidiyabetik ilaç kullanan bazı tip 2 diyabetli hastaların kahve tüketmelerinin yemek sonrasında kan şekerini artırdığı (postprandiyal hiperglisemi) belirlenmiştir (Lane *ve ark.*, 2007).

Toplanan veriler, kahve tüketiminin tip 2 diyabet üzerindeki etkilerine ilişkin bilimsel kanıtların tartışmalı olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle antidiyabetik ilaç kullanan hastaların kahve tüketimleri konusunda kesin bir yargıya varmak mümkün olamamaktadır. Bununla birlikte özellikle Finlandiya'da, 24-72 yaş aralığındaki 3,837 tip 2 diyabet hastası üzerinde 20 yılı aşkın bir süre boyunca yapılmış olan prospektif kohort çalışmasının sonuçları kahve tüketiminin uzun vadede zararlı olmayabileceğini, hatta bu hastalığa bağlı gelişen kalp damar hastalığı ile koroner kalp hastalığı riskinin azalmasına katkısının da olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (Bidel *ve ark.*, 2006).

Kahve ve dekonjestan ilaçlar

Bu konudaki bir vaka raporunda, günde 7-8 fincan kahve içen sağlıklı bir kadının fenilpropanolamin içeren dekonjestan ilaç kullanmaya başladıktan sonra 3 gün içinde psikotik sanrılı mani belirtileri gösterdiği belirtilmiştir. Kişi, kahve ve ilaç kullanımını kestikten sonra bir hafta içinde eski sağlığına kavuşmuştur (Lake, 1991).

Kahve ve demir ilaçları

Günlük olarak 200 mg demir sülfat ve 500 mg folat alan hamile kadınlar arasında yapılan kontrollü bir çalışmada, kahve tüketiminin hamilelik sırasında annelerin ve doğumdan kısa bir süre sonra da bebeklerinin hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde azalmaya neden olduğu görülmüş; kahve tüketen annelerin dörtte birinde demir eksikliği anemisinin geliştiği belirlenmiştir. Çalışmada yer alan ve kahve tüketen deneklerin günlük kahve tüketimlerinin 450 mL'den fazla (> 10 g çekilmiş kahve/gün) olduğu da kayıtlara geçmiştir (Muñoz *ve ark.*, 1988).

Kahve ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar

5 sağlıklı denek üzerinde yapılan bir araştırmada, 200 mL kahvenin tek doz 500 mg aspirinin emilim hızı ve biyoyararlanımı üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak 200 mL süt, aynı dozdaki aspirinin biyoyararlanımını azaltmıştır. Bu sonuçlara göre, sade kahve ile aspirin arasında önemli bir etkileşim beklenmeyeceği; ancak kahveye süt ilavesinin-miktara bağlı olarak-aspirin emilimini azaltabileceği değerlendirilmiştir (Odou *ve ark.*, 2001).

Kahve ve tansiyon ilaçları

Fazla miktarda kahve tüketimininin genel olarak kan basıncını ve kalp hastalığı riskini tetikleyebileceği düşünülür. Kalp damar sistemi hastalıkları ile kahve arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, kahveyi risk artırıcı bir içecek olarak gösteren çalışmalar bulunduğu gibi arada hiçbir ilişkinin bulunamadığını savunan çalışmalar da vardır. Epidemiyolojik çalışmalar incelendiğinde, bazı çalışmalarda kahve tüketimi sonrasında alınan kan basıncı ölçümlerinde, kullanılan kahve dozuna veya yaşa bağlı nedenlerle oluşan çok farklı sonuçlar görülürken; bazı çalışmalarda ise deneklerde zamanla gelişen toleransa bağlı olarak kan basıncında sistematik bir yükselme olmadığını gösteren sonuçlar da elde edilmiştir (Bidel *ve ark.*, 2006; Nurminen *ve ark.*, 1999).

Bu konuda yapılmış çalışmalarda elde edilen bulgularının toplu olarak değerlendirildiği bir çalışmada, ortalama olarak günde 5 kupa kahve tüketiminin büyük tansiyon (sistolik kan basıncı) üzerinde +2,4 mmHg (1,0-3,7 mmHg) ve küçük tansiyon (diastolik kan basıncı) üzerinde +1,2 mmHg (0,4-2,1 mmHg) düzeyinde artışa neden olduğu belirtilmiştir (Jee *ve ark.*, 1999). Kahvenin kan basıncı üzerindeki etkilerinin yayınlandığı 18 randomize çalışmayı kapsayan bir meta-analiz çalışmasında da benzer bir sonuca varılmış ve kahve içmenin büyük ve küçük tansiyon üzerinde düşük bir artışa (+1,22/+0,49 mmHg) neden olabileceği sonucuna varılmıştır (Noordzij *ve ark.*, 2005). Başka bir çalışmada ise günde 5 fincan (her biri yaklaşık 60 mg kafein içeren) kahve içen ve tedavi edilmemiş yüksek tansiyon hastalarının kan basınçları, kahve içmeyen ve tedavi edilmemiş yüksek tansiyonlu kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (Rakic *ve ark.*, 1996). Finlandiya'da yapılan büyük bir prospektif kohort çalışmasında ise düşük veya orta düzeyde günlük kahve tüketiminin (günde 2-7 fincan), antihipertansif ilaç tedavisi gerek-

tirme oranını oldukça düşük bir düzeyde (%24-29) artırdığı sonucuna varılmıştır (Hu *ve ark.*, 2007). Diğer bir prospektif kohort çalışmasında da kahve tüketimi ile hipertansiyon gelişimi arasında çok anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (Winkelmayer *ve ark.*, 2005).

Bazı araştırmacılar, kahvedeki polifenolik bileşiklerin, antioksidan etkileri nedeniyle damar endotel fonksiyonunu iyileştirebileceğini ve dolayısıyla kan basıncını düşürebileceğini ileri sürmektedir. Bu konuda bilhassa yeşil kahve çekirdeklerinin, taşıdıkları klorojenik asitler nedeniyle etkili olabilecekleri öngörülmektedir. Hafif hipertansiyonu olan ve antihipertansif ilaç almayan hastalarda yapılan randomize ve plasebo kontrollu bir çalışmada, 12 hafta boyunca günde 480 mg yeşil kahve çekirdeği ekstresi (140 mg klorojenik asit içerir) tüketiminin kan basıncında 10/-7 mmHg düşüş sağladığı görülmüştür (Watanabe *ve ark.*, 2006). Orta derecede hipertansiyonu olan 117 erkek hasta üzerinde yapılan başka bir randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada da yeşil kahve ekstresi ile kan basıncında doza bağlı bir düşme görülmüş; uygulamalar sırasında deneklerde herhangi bir yan etki gelişmemiştir. Elde edilen sonuçlar, günlük yeşil kahve çekirdek ekstresi tüketmenin hipertansif kişilerdeki yüksek kan basıncını düşürdüğünü ve bu kişilerde inme ve koroner kalp hastalığı gelişme risklerini de azalttığını işaret etmektedir (Kozuma *ve ark.*, 2005). Yeşil kahve çekirdeklerinde görülen kan basıncını düşürücü etkilerin kavrulmuş kahve çekirdeklerinden hazırlanan kahve tüketiminde görülmemesi, kavurma sırasında kahve çekirdeklerinde oluşan yapısal değişiklikler sonrasında klorojenik asitlerin yapılarının da bozulmasına bağlanmaktadır (Watanabe *ve ark.*, 2006).

Görüldüğü gibi kahve tüketimi ile kan basıncı arasındaki ilişki üzerine öne sürülen bulgular, bu konuda kesin bir değerlendirme yapmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmaların çoğu kahvenin kan basıncı üzerinde az da olsa olumsuz bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Genel anlamda kabul gören değerlendirmelere göre fazla miktarda kahve tüketimi kan basıncını yükseltir. Ancak düzenli tüketim sonucunda, bu etkiye karşı gelişen kısmi toleransa bağlı olarak kan basıncı üzerindeki değişimler çok fazla olmayabilir.

Geçmişte yapılan epidemiyolojik araştırmalarla ortaya çıkan ve kahve tüketiminin potansiyel sağlık riskleri yaratabileceği konusundaki endişeler, muhtemeldir ki bugün tüm dünyada daha yüksek miktarlarda kahve tüketilmesinin yanı sıra kahve ile birlikte sigara içilmesinin de

artması ve fiziksel hareketsizlik gibi sağlıksız yaşam süreçleri nedeniyle daha da karamsar bir noktaya gelmiştir.

Kahve ve bitkiler

Kahve, bileşiminde taşıdığı kafein nedeniyle bazı tıbbi bitkilerle de etkileşime girebilir. Özellikle kafein taşıyan bitkilerle veya MSS üzerindeki etkisi kahveye benzer olan bitkilerle görülecek etkileşimlere hasta sağlığı açısından dikkat etmek gerekir.

Kafeinin İlaçlarla Etkileşimleri

Kafein, karaciğerde ağırlıklı olarak (%95) CYP1A2 izoenzimi tarafından ve N^3-demetilasyon mekanizması üzerinden metabolize edilir. CYP1A2 izoenzimi aynı zamanda seçici serotonin geri alım inhibitörleri (fluvoksamin), antipsikotik ilaçlar (klozapin), kalp ilaçları (verapamil), bronkodilatör ilaçlar (teofilin), mide-bağırsak sistemi ilaçları (omeprazol), pıhtılaşma önleyici ilaçlar (varfarin) gibi bazı ilaçların da metabolizasyonunda rol oynayan bir izoenzimdir (Carillo *ve* Benitez, 2000; Faber *ve ark.*, 2005; Gurley *ve ark.*, 2012). Bu nedenle CYP1A2 izoenzimi aracılığı ile metabolize olan ilaçları kullanan ve aynı anda yüksek oranda kafein taşıyan içecek, yiyecek veya ürün tüketen kişilerde bazı farmakokinetik etkileşimlerin ve sağlık sorunlarının görülme olasılığı hayli yüksektir.

Günlük kafein tüketimi vücutta birtakım fizyolojik etkilere neden olurken, aynı zamanda CYP1A2 izoenzimini indükleyerek (aktivite ederek) bu yolla metabolize olan bazı ilaçların metabolizasyonlarını hızlandırabilir. Bunun doğal sonucu olarak da bu ilaçların kandaki düzeylerinin düşmesi ve ilaçların etkisinin azalması söz konusu olabilir. CYP1A2 izoenzimini indükleyen ilaçlar da kafeinin karaciğerdeki metabolizasyonunu bozarak kandaki düzeyinin azalmasına neden olabilir. Tersine etki göstererek CYP1A2 izoenzimini inhibe eden (etkisini engelleyen) ilaçlar ise kafeinin metabolizasyonunu ve eliminasyonunu azaltarak kandaki düzeyinin artmasına ve kafeinin yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Sigara içmek de CYP1A2 aktivitesini indükleyerek kafeinin klirensini artırır ve kandaki düzeyini azaltır. Nitekim sigara içen kişilerin, aynı kafein tüketim düzeyinde olan ve sigara içmeyen bireylere göre daha düşük plazma kafein düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur. Kafeinin büyük bölümü CYP1A2 izoenzimi tarafından

metabolize edildikten sonra geri kalanı CYP3A4, CYP2C8 ve CYP2C9 izoenzimleri aracılığı ile metabolize olur (Alsabri *ve ark.*, 2018; Carrillo *ve* Benitez, 2000; Faber *ve ark.*, 2005; Higdon *ve* Frei, 2006; Williamson *ve ark.*, 2009).

Kafein ile bazı tıbbi bitkiler arasında etkileşimler olacağı da asla göz ardı edilmemelidir. Özellikle kafein taşıyan bitkiler veya MSS üzerinde etkileri olan *Efedra* türleri (*Ephedra sinica, E. campilopoda* vb.) gibi bitkiler kullanılırken kafein ile bu bitkiler arasında aditif bir etkileşim oluşabileceği ve MSS üzerindeki etkilerin artabileceği unutulmamalı; kahve ve kafeinli ürün tüketiminde dikkatli olunmalıdır.

Kafein ile ilaçlar arasında ortaya çıkan etkileşimler ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Bazı çalışmalarda ilaçlarla beraber kafein tüketilmesi durumunda kafeinin kandaki düzeyinde de bazı değişimlerin görüldüğü belirtildiğinden, bu ilaçların kafein ile etkileşimleri ve sonuçları ayrı bir tablo halinde (Tablo 2) sunulmuştur.

Tablo 1. Kafein ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Fleroksasin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Lomefloksasin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Ofloksasin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Rufloksasin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Temafloksasin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Trovafloksasin[4]	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000

Burun Tıkanıklığı Giderici İlaçlar (Sistemik Nazal Dekonjestanlar)			
Efedrin	Bkz. **Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları** (Sistemik Adrenerjikler)		
Fenilpropanolamin	Aditif etkileşim görülebilir	Kan basıncında yükselme, hipertansif kriz, inme, nöbet (Bu etkilerin bazılarının ilacın tek başına kullanımında da görülebileceği unutulmamalıdır. Ancak hastalar eş zamanlı kafein tüketiminden kaçınmalıdır)	Williamson *ve ark.*, 2009
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Essitalopram oksalat	İlacın kandaki düzeyi azalır (Tavşanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Krishna *ve ark.*, 2013
Endokrin Sistem İlaçları (Sistemik Kortikosteroitler/Glukokortikoitler)			
Deksametazon	Kandaki kortizol düzeyi artar (Sağlıklı ve depresif gönüllüler üzerinde yapılan çalışma) (Tek ve yüksek doz kafein alımında görülen sonuç)	Deksametazon supresyon test sonucunun yanlış çıkmasına neden olabilir (Testten az önce fazla miktarda içilen kahve ile alınan sonuç)	Williamson *ve ark.*, 2009
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Uzun süreli kafein alan hasta gönüllüler üzerinde yapılan çalışma)	İlaç etkilerinde ve deksametazon supresyon test sonuçlarında bir değişiklik olmaz	Williamson *ve ark.*, 2009
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Tiroid Hormonları/Haşimato İlaçları)			
Levotiroksin	$T4^{(5)}$ emilimi azalır (Hipotiroid hastası kadınlarda İtalyan usulü kahve veya espresso ile yapılan çalışma)	TSH baskılanamaz	Bengenva *ve ark.*, 2008

İshal İlaçları, Bağırsak Antienflamatuvar ve Antienfektifleri			
Alosetron	İlacın kandaki düzeyi artar	Yaşamı tehdit edebilecek yan etkiler	Alsabri *ve ark.*, 2018
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Felodipin	Antagonistik etkileşim (Kahve tüketen ve tüketmeyen sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalmaya bağlı tansiyon yüksekliği (İlaç dozunun artırılması ihtiyacı olmakla birlikte doz artışının ilacın yan etkilerinde de artışa neden olabileceği unutulmamalıdır)	Bailey *ve ark.*, 2016
Kalp Hastalığında Kullanılan Vazodilatörler (Damar Genişletici İlaçlar)			
Adenozin	Antagonistik etkileşim	İlacın damar genişletici etkisinde azalma ve damarlarda büzülme (Kafeinin bu etkisi, radyonüklid miyokardiyal görüntüleme işlemini bozabilir)	Alsabri *ve ark.*, 2018; Williamson *ve ark.*, 2009
Regadenoson	Antagonistik etkileşim	İlacın damar genişletici etkisinde azalma	Alsabri *ve ark.*, 2018
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Anagrelid	İlacın emilimi azalır (Ancak CYP1A2 üzerinde bir etki görülmemiş) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kalp atış hızında artış, çarpıntı sıklığı oluşabilir	Martínez-Sellés *ve ark.*, 2013

Bendamustin	İlacın kandaki düzeyi artar	Kemik iliği işlev bozulmasına bağlı anemi, kanama ve enfeksiyonlar	Alsabri *ve ark.*, 2018
Metotreksat[6]	Bkz. **Kas İskelet İlaçları** (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatizmal İlaçlar)		
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Tizanidin	İlacın kandaki düzeyi artar	Kan basıncında çok ciddi düşüş	Alsabri *ve ark.*, 2018
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Metotreksat[6]	Antagonistik etkileşim (Metotreksat antiromatizmal etkisini adenozin reseptörlerine bağlanarak gösterir. Kafein, adenozin reseptörlerine bağlanarak ilacın reseptörlere bağlanmasını önler) (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın antiromatizmal etkisinde azalma, romatoid artritli hastalardan yüksek dozda kafein alanlarda sabah katılığı ve eklem ağrıları	Alsabri *ve* ark., 2018; Nesher *ve ark.*, 2003
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Schmider *ve ark.*, 1999
Diazepam	Antagonistik etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde 250 mg ve 500 mg kafein ile yapılan çalışmalar)	Tek doz diazepamın (10 ve 20 mg) neden olduğu uyuşukluk ve zihinsel yavaşlık ortadan kalkar	Williamson *ve ark.*, 2009

	İlacın kandaki düzeyi çok az düşer (Bu değişimin ilacın farmakokinetik parametreleri üzerinde etkisi olmamıştır) (Sağlıklı gönüllülerde 6 mg/kg kafein ile alınan sonuç)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Duloksetin	Belirtilmemiş	Bulantı, ağız kuruluğu, yorgunluk, uykusuzluk, kabızlık, kafa karışıklığı, nöbet, tansiyonda değişiklikler	Alsabri *ve ark.*, 2018
Zolpidem	İlacın kandaki düzeyi değişmez (150 mg ve 300 mg kafein ile alınan sonuçlar) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Mattila *ve ark.*, 1998.
	İlacın klirensi azalır ve kandaki düzeyi hafifçe artar (Muhtemel CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde 250 mg ve 500 mg kafein ile yapılan çalışmalar)	İlacın yatıştırıcı ve performans geliştirici etkilerinde kısmen tersine dönüş	Cysneiros *ve ark.*, 2007

Parkinson İlaçları			
Rasajilin	Aditif etkileşim	Baş ağrısı, hipertansiyon, görmede bozukluk, kafa karışıklığı, sersemlik hissi, koma, kriz, sırt ağrısı, mide bulantısı veya kusma, inme benzeri belirtiler	Alsabri *ve ark.*, 2018
Ropinirol	İlacın hepatik metabolizması inhibe olur, ilacın kandaki düzeyi artar	Kafa karışıklığı, kusma, zayıflık, hırçınlık, uyuşukluk	Alsabri *ve ark.*, 2018
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antikoagulan/Antiplatelet İlaçlar)			
Dipiridamol	Antagonistik etkileşim	İlacın damar genişletici etkisinde azalma	Alsabri *ve ark.*, 2018
	Antagonistik etkileşim (Vaka raporu ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Dipridamol kullanılarak yapılan sintigrafi testleri hatalı sonuç verebilir	Williamson *ve ark.*,2009
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2C9 indüksiyonu) (Tavşanlarda yapılan çalışma)	INR'de ve antikoagülan etkide artma sonucu kanama görülebilir	Zafar *ve ark.*, 2018
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Asenapin	İlacın kandaki düzeyi artar ve güvenli düzeyinin üzerine çıkar	Çırpınmalar, kafa karışıklığı, akatizi (yerinde duramama), EKG bulgularında bozulma(*)	Alsabri *ve ark.*, 2018

Klozapin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Uyku hali, ağız kuruluğu, mide bulantısı, halsizlik, baş ağrısı, yorgun bacaklar, kas ağrısı (miyalji), konuşma bozukluğu	Hägg *ve ark.*,2000;
	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Williamson *ve ark.*, 2009
	Belirtilmemiş (Vaka raporları)	Gün içinde uyuma ihtiyacı, psikolojik sorunlarda artış, süpraventriküler taşikardi	Williamson *ve ark.*, 2009; Yartsev *ve* Peisah., 2021
Lityum	İlacın böbreklerden atım hızı artar (Mekanizma belirtilmemiş) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Carrillo *ve* Benitez, 2000; Thomsen *ve* Schou, 1968; Williamson *ve ark.*, 2009
	İlacın böbreklerden atım hızı artar	Kafein alımının kesilmesi lityum toksisitesine neden olur; bulantı, kusma, ishal, halsizlik, titreme, koordinasyon kaybı, görmede bulanıklık, kulak çınlaması	Alsabri *ve ark.*, 2018
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde günde 4 kez 200 mg kafein alımı ile yapılan çalışma)	-	Williamson *ve ark.*, 2009

	İlacın kandaki düzeyi artar (Günde 70-120 mg kafein tüketen psikiyatri hastalarında yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Williamson *ve ark.*, 2009
	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu) (Lityum kullanımı süresince kafein de tüketen hastaların kafein alımını kestiği vakaların raporları)	Lityuma bağlı titremelerde artış	Carrillo *ve* Benitez, 2000; Jefferson, 1988
Pimozid	İlacın kandaki düzeyi artar	Kalp ritminde bozulmalar	Alsabri *ve ark.*, 2018
Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			
Teofilin	İlacın hepatik metabolizması bozulur ve kandaki miktarı artar	Teofilin toksisitesi görülebilir (Kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi uyarılmasına bağlı toksik etkiler) (Baş ağrısı, titreme, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, kan basıncı veya kalp ritminde yükselme)(*)	Alsabri *ve ark.*, 2018;
	İlacın klirensi azalır; yarılanma ömrü uzar (İlaç ve kafein aynı metabolik yolak için yarışırlar; kafein miktarı fazla olduğunda kafeinin bir miktarı teofiline dönüşür) (Vaka raporları ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	İlaç toksisitesi (Baş ağrısı, titreme, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, kan basıncı veya kalp ritminde yükselme)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000; Williamson *ve ark.*, 2009

Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Sistemik Adrenerjikler)			
Efedrin	Aditif etkileşim (Kafein ve efedrin birlikte kateşolaminlerin salınmasına neden olarak hücre içinde kalsiyum salınımını artırabilirler ve damarların büzülmesine neden olurlar) (Hayvan çalışmaları)	Aritmi, miyokard iskemisi[7], hipertansif kriz; psikoz NOT: FDA efedrin+kafein kombinasyonlu bitkisel ürünleri yasaklamıştır	Williamson *ve ark.*, 2009
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam (oral)	Antagonistik etkileşim (Sağlıklı gönüllülerde 250 mg kafein ile alınan sonuç)	İlacın yatıştırıcı etkisi ortadan kalkar	Mattila *ve ark.*, 2000; Williamson *ve ark.*, 2009
	Antagonistik etkileşim görülmez (Sağlıklı gönüllülerde 125 mg kafein ile alınan sonuç)	-	Mattila *ve ark.*, 2000; Williamson *ve ark.*, 2009
Zolpidem	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	-	Mattila *ve ark.*, 1998
	İlacın kandaki düzeyi artar (250 mg ve 500 mg kafein ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	İlacın etkileri tersine döner	Williamson *ve ark.*, 2009

[1] *Tabloda, ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve kafein ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *Teofilin ile görülen benzer bir etkileşimden hareketle varılan öngörü*

[5] *T4 (Tiroksin): Tiroid bezi tarafından salgılanan ana hormon*

[6] *Metotreksat kanser tedavisi yanı sıra antienflamatuvar ve bağışıklık sistemini destekleyici (immünmodülatör) etki de gösterir.*

[7] *Miyokard iskemisi: Kalpteki damarların tıkanması sonucu kan akışının azalmasına bağlı olarak görülen kalp kasının yeterli oksijen alamaması durumu*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ile ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

Tablo 2. Kafein ile etkileşen ve kafeinin farmakokinetik parametreleri üzerinde etkili olan ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Anemi (Kansızlık) İlaçları			
Deferasiroks	İlaç, kafeinin yarı ömrünü uzatarak kandaki düzeyini iki katına kadar artırır	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)[*]	Alsabri *ve ark.*, 2018
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Enoksasin	İlaç, kafeinin klirensini azaltır ve kafeinin kandaki düzeyini artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)	Alsabri *ve ark.*, 2018; Kinzig-Schippen *ve ark.*, 1999

Fleroksasin	Kafeinin metabolizması etkilenmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Grepafloksasin	İlaç, kafeinin metabolizasyonunu etkiler	Kafeinin yan etkileri görülür (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, yüksek tansiyon)	Alsabri *ve ark.*, 2018
Lomefloksasin	Kafeinin metabolizması etkilenmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Nalidiksik asit	Belirtilmemiş	Kafeinin etkisi artar, yan etkileri görülür (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, yüksek tansiyon, kalp hızında artış)	Alsabri *ve ark.*, 2018
Norfloksasin	İlaç, kafeinin klirensini azaltır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülür (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, yüksek tansiyon, kalp hızında artış)	Alsabri *ve ark.*, 2018; Carbó *ve ark.*, 1989; Carrillo *ve* Benitez, 2000
Ofloksasin	Kafeinin metabolizması etkilenmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Pefloksasin	İlaç, kafeinin klirensini azaltır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)	Kinzig-Schippen *ve ark.*, 1999

Pipemidik asit	İlaç, kafeinin klirensini azaltır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)	Carbó *ve ark.*, 1989; Carrillo *ve* Benitez, 2000
Rufloksasin	Kafeinin metabolizması etkilenmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Siprofloksasin	İlaç, kafeinin metabolizasyonunu inhibe eder ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülür (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, yüksek tansiyon)	Alsabri *ve ark.*, 2018; Carrillo *ve* Benitez, 2000
Temafloksasin	Kafeinin metabolizması etkilenmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Tosufloksasin[4]	İlaç, kafeinin klirensini azaltır (CYP1A2 inhibisyonu)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Trovafloksasin[4]	Kafeinin metabolizması etkilenmez	-	Carrillo *ve* Benitez, 2000

Bağımlılık İlaçları (Alkol Bağımlılığı İlaçları)			
Disülfiram	İlaç, kafeinin klirensini azaltır ve kafeinin kandaki düzeyi artar	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, yüksek tansiyon)	Williamson *ve ark.*, 2009
Burun Tıkanıklığı Giderici İlaçlar (Sistemik Nazal Dekonjestanlar)			
Fenilpropanolamin	İlaç, kafeinin kandaki düzeyini ciddi şekilde artırır (>%300); ilacın ve kafeinin aditif etkileşimi söz konusu olabilir (Vaka raporu)	Kan basıncında yükselme, hipertansif kriz, inme, nöbet (Bu etkilerin bazılarının ilacın tek başına kullanımında da görülebileceği unutulmamalıdır. Ancak hastalar eş zamanlı kafein tüketiminden kaçınmalıdır)	Lake, 1991; Williamson *ve ark.*, 2009
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Fluvoksamin	İlaç, kafeinin klirensini ve hepatik metabolizmasını azaltır; yarılanma ömrünü artırır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülür (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, yüksek tansiyon)	Jeppesen *ve ark.*, 1996

Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			
Meksiletin	İlaç, kafeinin idrara geçen miktarını düşürerek atımını azaltır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Gönüllülerde görülen %23 oranındaki artış klinik açıdan önemli bulunmamakla birlikte ilacı kullanan hastalar açısından kafein atımının %50 oranında azalması önemli olabilir) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kalp aritmisi nedeniyle ilacı kullanan kişilerin kafein tüketimleri, kafeinin yan etkileri yönünden izlenmelidir	Carrillo *ve* Benitez, 2000; Joeres *ve ark.*, 1987
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Diltiazem[4]	İlaç, kafeinin klirensini azaltır, kafeinin kandaki düzeyi artabilir (Muhtemel CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Fazla tüketim sonrası kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)[*]	Carrillo *ve* Benitez, 2000; Soto *ve ark.*, 1994

Verapamil[4]	İlaç, kafeinin klirensini azaltabilir, kafeinin kandaki düzeyi artabilir (Muhtemel CYP1A2 inhibisyonu)	Fazla tüketim sonrası kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)[*]	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Anagrelid	İlaç, kafeinin metabolizasyonunu engeller ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhbisyonu)	Kafeinin yan etkileri görülür (Baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, yüksek tansiyon)	Alsabri *ve ark.*, 2018
Vemurafenib	İlaç, kafeinin hepatik metabolizasyonunu engeller ve kandaki düzeyini artırır	Kafeinin yan etkileri görülür (Baş ağrısı, titreme, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, kan basıncı veya kalp ritminde yükselme)	Alsabri *ve ark.*, 2018
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
İdrosilamid	İlaç, kafeinin yarılanma ömrünü 9 kata kadar uzatır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışmalar)	Kafeinin yan etkilerinde artma (Kalp çarpıntısı, sinirlilik, uykusuzluk, kafa karışıklığı, hiperaktivite, deliryum)	Brazier *ve ark.*, 1980

Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
Flukonazol	İlaç, kafeinin klirensini azaltır (CYP1A2 inhibisyonu) (Doza bağlı etki) (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, orgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Ketokonazol	İlaç, kafeinin klirensini azaltır ve yarılanma ömrünü uzatır (CYP1A2 inhibisyonu) (Doza bağlı etki) (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Terbinafin	İlaç, kafeinin klirensini azaltır ve yarılanma ömrünü uzatır (CYP1A2 inhibisyonu) (Doza bağlı etki) (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	Kafeinin yan etkilerinin görülme riski artar (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, yüksek tansiyon)	Carrillo *ve* Benitez, 2000; Ulbricht *ve ark.*, 2008

Mide İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			
Lansoprazol[4]	İlaç, kafeinin kandaki klirensini artırır ve kafeinin kandaki düzeyi azalır (Muhtemel CYP1A2 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	Kafeinin yoksunluk sendromu belirtileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, uykusuzluk, konsantrasyon eksikliği, huzursuzluk, sinirlilik)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000
	Kafeinin metabolizması etkilenmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	-	Anderson *ve ark.*, 1998; Rizzo *ve ark.*, 1996
Omeprazol	İlaç, kafeinin kandaki klirensini artırır ve kafeinin kandaki düzeyi azalır (Muhtemel CYP1A2 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	Kafeinin yoksunluk sendromu belirtileri görülebilir. (Baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, uykusuzluk, konsantrasyon eksikliği, huzursuzluk, sinirlilik)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000
	Kafeinin metabolizması etkilenmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	-	Anderson *ve ark.*, 1998; Rizzo *ve ark.*, 1996

Pantoprazol[4]	Kafeinin metabolizması etkilenmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	-	Anderson *ve ark.*, 1998; Carrillo *ve* Benitez, 2000
Simetidin	İlaç, kafeinin klirensini azaltır, yarılanma ömrünü 9 kata kadar uzatır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (Sağlıklı gönüllülerde yapılmış çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000
Parazit ve Böcek İlaçları (Antihelmintik İlaçlar)			
Tiyabendazol	İlaç kafeinin etkilerini artırır	Kafeinin yan etkileri görülür (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, yüksek tansiyon)	Alsabri *ve ark.*, 2018
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Olanzapin	İlaç, kafeinin idrarla atılan miktarını azaltır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Şizofreni hastalarında yapılmış çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000

Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			
Teofilin	İlaç, kafeinin atımını azaltıp, yarı ömrünü uzatarak kandaki düzeyini yüksek oranda (%158) artırır (2-7 kupa/ gün kahve tüketen sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)(*)	Sato *ve ark.*, 1993
	Belirtilmemiş (Vaka raporu; kronik obstrüktif akciğer hastasında gözlenen sonuç)	Kafein toksik konsantrasyonlara çıkar (Yorgunluk, huzursuzluk, sinirlilik, kaygı hali, karın ağrısı)	Iversen *ve ark.*, 1984
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Zopiklon	Antagonistik etkileşim (İlaç, kafeinin etkisini azaltır) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kafeinin uyarıcı etkisinde azalma	Williamson *ve ark.*, 2009
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Östrojen Hormonu İlaçları)			
Estradiol veya etinilestradiol içeren ilaçlar	İlaçlar, kafeinin klirensini azaltır ve kafeinin kandaki düzeyi artar (Muhtemel CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı kadınlarda uzun süreli kullanımda görülen sonuç)	Kafeinin yan etkileri görülebilir (Baş ağrısı, yorgunluk, uykusuzluk, sinirlilik, titremeler, taşikardi, kalpte ritm bozukluğu, yüksek tansiyon)(*)	Carrillo *ve* Benitez, 2000

Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Progestojenler)			
Hidroksiprogesteron	İlaç, kafeinin kandaki düzeyini azaltır	Kafeinin etkilerinde azalma görülür ve daha fazla kafein alınma ihtiyacı doğar	Alsabri *ve ark.*, 2018

[1] *Tabloda, ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kafeinin metabolizmasının etkilenmediği durumlarda '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *Teofilin ile görülen etkileşimden hareketle varılan öngörü*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ile ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Kahve, tüm dünyada yaygın olarak tüketilen içeceklerden biridir. Kafein, kahvenin en önemli bileşeni olarak kabul edilir. 150 mL'lik bir fincan kahve, yaklaşık 60-120 mg kafein içerir. Günlük 1-4 fincan kahve tüketimi güvenli olarak kabul edilir. Kafeinin diğer yaygın diyet kaynakları arasında çay ve kolalı alkolsüz içecekler bulunur. Çaydaki kafein içeriği 150 mL'lik bir fincan başına yaklaşık 20-40 mg; kolalı içeceklerdeki 180 mL'lik porsiyon başına 15-24 mg arasındadır. Bu kaynaklara ek olarak kafein, bazı kombine müstahzar formülasyonlarında da (örn. parasetamol+kafein; ergotamin+kafein) yer alır (Nurminen *ve ark.*, 1999). Kafein ayrıca bazı bitkisel droglarda da doğal olarak bulunur. Bazı bitkisel ürünlerin içerisine yasa dışı olarak da katılmaktadır (Ernst, 2002).

Kahvenin ana bileşeni olan ve etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen kafein, bugün dünyada en sık ve yaygın olarak tüketilen merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır. Kahve tüketimi vücut üzerinde temel olarak bazı uyarıcı etkiler gösterir. Kan dolaşımını, solunumu ve vücuttan atılan idrar miktarını artırıcı etkileri de vardır. Ayrıca solunum hızını artırarak bronşları genişletir, lipolizi (yağların parçalanması) uyarır ve idrar miktarını artırır. Bunun yanı sıra tip 2 diyabet, karaciğer hasarı, siroz, hepatoselüler karsinom (karaciğer kanseri) ve Alzheimer gibi hastalıklar üzerinde de olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber bazı kişilerde önemli yan etkilere de neden olabilir. Kafein ile

gelişebilecek en ciddi yan etkiler merkezi sinir sistemi üzerindeki uyarılar (uykusuzluk, sinirlilik, yorgunluk, nöbetler), kardiyovasküler sistem üzerindeki başlıca belirtileri ise kalp çarpıntısı ve tansiyon yüksekliğidir.

Uzun süreli kahve tüketimi sonrasında bazı kişilerde kafeinin etkilerine karşı bir tolerans gelişebilir. Kimi zaman da kahve kullanımının aniden kesilmesi bazı kişilerde yoksunluk belirtilerinin açığa çıkmasına neden olur. Kahveye verilen tepkilerde bireysel farklılıkların bulunduğunu da belirtmek gerekir. Bazı insanlar bu etkilere diğerlerinden daha duyarlıdır. Bu tür değişkenlerin bir kısmı gelişen toleranstan kaynaklanmaktadır. Ancak bu durumun genetik bir temeli olabileceğine işaret eden bazı göstergeler de vardır. Nitekim, kafein metabolizmasında önemli bir rol oynayan *N-asetiltransferaz* (NAT2) enzimini tanımlayan gen üzerinde pek çok polimorfizm tanımlanmıştır. Bu polimorfizmlere sahip kişiler 'hızlı asetilleyici' ve 'yavaş asetilleyici' olabilirler. Yavaş asetilleyiciler grubunda tanımlanan bireyler, kafeinin ana metaboliti olan paraksantini asetilleyemezler ve metabolizasyon tamamlanamaz (Higdon *ve* Frei, 2006). Başka bir ilginç gerçek de erkeklerin ve kadınların kafeine karşı tepkilerinin farklı olmasıdır (Bidel *ve ark.*, 2006; Higdon *ve* Frei, 2006; Noordzij *ve ark.*, 2005). Etkilerine karşı bir süre sonra tolerans gelişse de metabolizması doygun hale gelen kafeinin kanda birikmesi bu toleransı ortadan kaldırabilir. Bu durum, kafein kaynaklarının yüksek düzeyde tüketimi veya kafein ile ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimin sonucunda ortaya çıkabilir.

Ağızdan kahve alımı sonrası kafein karaciğerde, CYP1A2 izoenzimi aracılığı ile metabolize olduğu için günlük olarak tüketilen kahve ve diğer kafein kaynakları, CYP1A2 izoenzimi aracılığı ile metabolize olan bazı ilaçların kandaki düzeylerinin ve terapötik etkilerinin azalmasına neden olabilir. CYP1A2 izoenzimini inhibe eden ilaçlar kafeinin metabolizasyonunu azaltarak kandaki düzeyini artırır ve kafein yan etkileri ortaya çıkar. Tersine etki göstererek CYP1A2 izoenzimini indükleyen ilaçlar ise kafeinin karaciğerdeki metabolizasyonunu hızlandırabilir. Bunun sonucunda da kafeinin kandaki düzeyi azalır ve kişide yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Öte yandan kahve, kafein taşıyan ve/veya MSS üzerinde kafeine benzer etkiler gösteren ilaçlar ve bitkisel ürünlerle birlikte kullanıldığında aditif etki göstererek etkinin şiddetlenmesine de yol açabilir. Diğer taraftan kafein ağırlıklı olarak CYP1A2 izoenzimi ile metabolize olduğundan, bu izoenzimin metabolik aktivitesi üzerinde yapı-

lan araştırmalarda güvenilir bir CYP1A2 test ajanı (prob ilaç) olarak da tanınmaktadır (Carrillo *ve* Benitez, 2000; Wanwimolruk *ve ark.*, 2014).

Günlük hayatta yüksek oranda tüketilen; etkileri ve yan etkileri belirlenmiş bir bileşik olan kafein, ilaç etkileşimlerinde gösterebileceği etkileri yönüyle de dikkat edilmesi gereken bir maddedir. Bu nedenle hastaların ilaç tedavisi planlanırken, potansiyel olarak kafein ile etkileşime girmesi mümkün olan ilaçları kullanacak hastaların diyetle alacakları kafein miktarının dikkate alınması, hasta sağlığı ve gelişebilecek muhtemel komplikasyonların önlenmesi açısından çok gereklidir.

Kaynaklar

- Alsabri, G.S., Mari, W.O., Younes, S. Alsadawi, M., Oroszi, T.L. 2018. Kinetic and dynamic description of caffeine, *J. Caffeine Adenosine Res.* 8(1), 3-9.
- Andersson, T. Holmberg, J., RohssK, Walan, A. 1998. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 45(4), 369-375.
- Bae, J.-H., Park, J.-H., Im, S.-S., Song, D.K. 2014. Cofee and health. *Integr. Med. Res.* 3, 189-191.
- Bailey, D.G., Dresser, G.K., Urquhart, B.L., Freeman, D.J., Arnold, J.M. 2016. Coffee-antihypertensive drug interaction: a hemodynamic and pharmacokinetic study with felodipine. *Am. J. Hypertens.* 29(12), 1386-1393.
- Benvenga, S., Bartolone, L., Pappalardo, M.A., Russo, A., Lapa, D., Giorgianni, G. 2008. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid.* 18(3), 293-301.
- Bidel, S., Hu, G., Qiao, Q. Jousilathi, P., Antikainen, R., Tuomilehto, J. 2006. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49, 2618-2626.
- Brazier, J.L., Descotes, J., Lery, N., Ollagnier, M., Evereux, J.-Cl. 1980. Inhibition by idrocilamide of the disposition of caffeine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 17(1), 37-43.
- Cano-Marquina, A., Tarin, J.J., Cano, A. 2013. The impact of coffee on health. *Maturitas* 75, 7-21.
- Carbó, M., Segura, J., De la Torre, R. Badenas, J.M., Camí, J. 1989. Effect of quinolonnes on caffeine disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.* 45, 234-240.
- Carrillo, J.A., Benitez, J. 2000. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin. Pharmacokinet.* 39, 127-153.
- Cornelis, M.C., El-Sohemy, A., Kabagambe, E.K., Campos, H. 2006. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 295, 1135-1141.
- Cysneiros, R.M., Farkas, D., Harmatz, J.S., von Moltke, L.L., Greenblatt, D.J. 2007. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between zolpidem and caffeine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 82, 54-62.

- dePaula, J., Farah, A. 2019. Caffeine consumption through coffee: Content in the beverage, metabolism, health benefits and risks. *Beverages,* 5, 37-86.
- Ernst, E. 2002. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J. Int. Med.* 252, 107-113.
- Esquivel, P., Jiménez, V.M. 2012. Functional properties of coffee and coffee by product. *Food Res. Int.* 46, 488-495.
- Faber, M.S., Jetter, A., Fuhr, U. 2005. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: Why, how, and when? *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 97, 125-134.
- Feruzzi, M.G. 2010. The influence of beverage composition on delivery of phenolic compounds from coffee and tea. *Physiol. Behav.* 100, 33-41.
- Fredholm, B.B. 1995. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharm. Toxicol.* 76(2), 93-101.
- Gurley, B.J., Fifer, E.K., Gardner, Z. 2012. Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part-2): Drug interactions involving, popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med.* 78, 1490-1514.
- Guyot, R., Hamon, P., Couturon, E., Raharimalala, N., Rakotomalala, J.J., Lakkanna, S. 2020. WCSdb: A database of wild *Coffea* species. Database. 2020.
- Hägg, S., Spigset, O., Mjörndal, T., Dahlqvist, R. 2000. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *British J.Clin. Pharmacol.* 49(1), 59-63.
- Higdon, J.V., Frei, B. 2006. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 46,101-123.
- Hu, G., Jousilahti, P., Nissinen, A. Bidel, S., Antikainen, R., Tuomilehto, J. 2007. Coffee consumption and the incidence of antihypertensive drug treatment in Finnish men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 457-464.
- Iversen, S.A., Murphy, P.G., Leakey, T.E.B., Rydlewski, A., Levy, R.D., Gertner, D. 1984. Unsuspected caffeine toxicity complicating theophyilline therapy. *Human Toxicol.* 3, 509-512.
- James, J.E. 2004. Critical review of dietary caffeine and blood pressure: A relationship that should be taken more seriously. *Psychosom. Med.* 66, 63-71.
- Jee, S.H., He, J., Whelton, P.K., Suh, I., Klag, M.J. 1999. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension,* 33, 647-652.
- Jefferson, J.W. 1988. Lithium tremor and caffeine intake: two cases of drinking less and shaking more. *J. Clin. Psychiatry,* 49(2), 72-73.
- Jeppesen, U., Loft, S., Poulsen, H.E., Kim, B. 1996. A fluvoxamine-caffeine interaction study. *Pharmacogenetics,* 6(3), 213-222.
- Joeres, R., Klinker, H., Heusler, H., Epping, J., Richter, E. 1987. Influence of mexiletine on caffeine elimination. *Pharmacol. Ther.* 33(1), 163-169.
- Kinzig-Schippers, M., Fuhr, U., Zaigler, M., Dammeyer, J., Rüsing, G., Labedzki, A., Bulitta, J., Sörgel, F. 1999. Interaction of pefloxacin and enoxacin with the human cytochrome P450 enzyme CYP1A2. *Clin. Pharmacol. Ther.* 65(3), 262-374.
- Kozuma, K., Tsuchiya, S., Kohori, J. Hase, T., Tokimitsu, I. 2005. Antihypertensive effect of green coffee bean extract on mildly hypertensive subjects. *Hypertens. Res.* 28, 711-718.

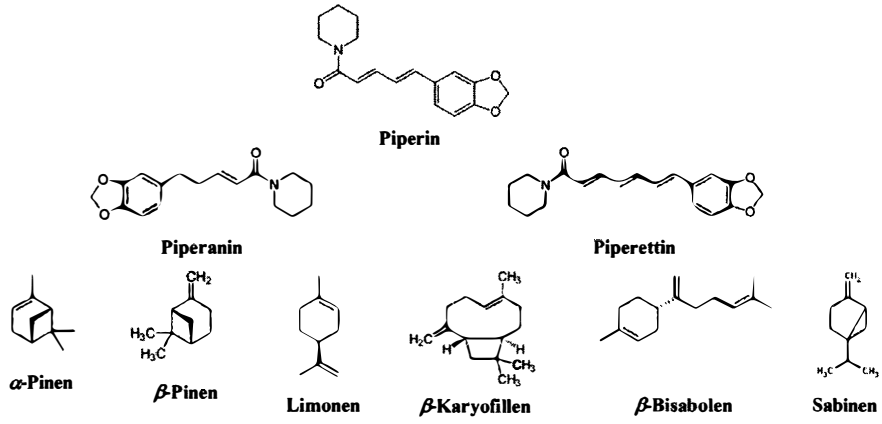
- Krishna, V., Gouthami, B., Meyyanathan, S., Gowramma, B., Elango, K., Suresh, B. (eds). 2013. *In vitro In vivo* pharmacokinetic interaction study of escitalopram oxalate when co administered with caffeine/caffeinated beverages. *Open Conf. Proc. J.* 4, 661-71.
- Lake, C.R. 1991. Manic psychosis after coffee and phenylpropanolamine. *Biol. Psychiatry,* 30, 401-404.
- Lane, J.D., Hwang, A.L., Feinglos, M.N., Surwit, R.S. 2007. Exaggeration of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes by administration of caffeine in coffee. *Endocr. Pract.* 13, 239-243.
- Martínez-Sellés, M., Datino, T., Figueiras-Graillet, L., Gama, J.G., Jones, C., Franklin, R. 2013. Cardiovascular safety of anagrelide in healthy subjects: effects of caffeine and food intake on pharmacokinetics and adverse reactions. *Clin. Drug.Investig.* 33(1), 45-54.
- Mattila, M.J., Nurminen, M.-L., Vainio, P., Vanakoski, J. 1998. Zolpidem 10 mg given at daytime is not antagonized by 300 mg caffeine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54, 421-425.
- Mattila, M.J., Vainio, P., Nurminen. M.-L., Vanakoski, J., Seppälä, T. 2000. Midazolam 12 mg is moderately counteracted by 250 mg caffeine in man. *Int. J. Clin. Pharmacol.* Ther. 38, 581-587.
- Muñoz, L.M., Lönnerdal, B., Keen, C.L., Dewey, K.G. 1988. Coffee consumption as a factor in iron deficiency anemia among pregnant women and their infants in Costa Rica. *Am. J. Clin. Nutr.* 48, 645-651.
- Nardini, M., Cirillo, E., Natella, F., Scaccini, C. 2002. Absorbtion of phenolic acids in humans after coffee consumption. *J. Agric. Food Chem.* 50, 5735-5741.
- Nesher, G., Mates, M., Zevin, S. 2003. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthiris. Rheumatol.* 48(2), 571-2.
- Nieber, K. 2017. The impact of coffee and health. *Planta Med.* 83, 1256-1263.
- Noordzij, M., Uiterwaal, C.S., Arends, L.R. Kok, F.J., Grobbee, D.E., Geleijnse, J.M. 2005. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Hypertens.* 23, 921-928.
- Nurminen, M.-L., Niittynen, L., Korpela, R., Vapaatalo, H. 1999. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 53, 831-839.
- Odou, P., Barthélémy, C., Robert, H. 2001. Influence of seven beverages on salicylate disposition in humans. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 187-193.
- Rakic, V., Beilin, L.J., Burke, V. 1996. Effect of coffee and tea drinking on postprandial hypotension in older men and women. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23, 559-563.
- Rizzo, N., Padoin, C., Palombo, S., Scherrmann, J.-M., Girre, C. 1996. Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 49(6), 491-495.
- Sato, J., Nakata, H., Owada, E., Kikuta, T., Umetsu, M., Ito, K. 1993. Influence of usual intake of dietary caffeine on single-dose kinetics of theophylline in healthy human subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 44(3), 295-258.

- Schmider, J., Brockmöller, J., Arold, G., Bauer, S., Roots, I. 1999. Simultaneous assessment of CYP3A4 and CYP1A2 activity *in vivo* with alprazolam and caffeine. *Pharmacogenetics*, 9, 725-734.
- Soto, J., Sacristan, J.A., Alsar, M.J. 1994. Diltiazem treatment impairs theophylline elimination in patients with bronchospastic air- way disease. *Ther. Drug Monit.* 16(1), 49-52.
- Stalmach, A., Mullen, W., Barron, D., Uchida, K., Yokota, T., Cavin, C, Steiling, H., Williamson, G., Crozier, A. 2009. Metabolite profiling of hydroxycinnamate derivatives in plasma and urine after the ingestion of coffee by humans: identification of biomarkers of coffee consumption. *Drug Metab. Dispos.* 37, 1749-1758.
- Thomsen, K., Schou, M. 1968. Renal lithium excretion in man. *Am. J. Physiol.* 215(4), 823-827.
- Ulbricht, C., Chao, W., Costa, D. Rusie-Seamon, Weissner, W., Woods, J. 2008. Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr. Drug Metab.* 9, 1063-1120.
- van Dam, R.M. 2006. Coffee and type 2 diabetes: From beans to *beta*-cells. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 16, 69-77.
- van Dam, R.M., Pasman, W.J., Verhoef, P. 2004. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and nsülin concentrations: randomized controlled trials in healthy volunteers. *Diabetes Care*, 27, 2990-2992.
- Wanwimolruk, S., Phopin, K., Prachayasittikul, V. 2014. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2), *EXCLI J.* 13, 869-896.
- Watanabe, T., Arai, Y., Mitsui, Y. Kusaura, T., Okawa, W., Kajihara, Y., Saito, I. 2006. The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 28, 439-449.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London (ISBN: 978-0853697602).
- Winkelmayer, W.C., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Curhan, G.C. 2005. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA,* 294, 233-235.
- Yartsev, A., Peisah, C. 2021. Caffeine-clozapine interaction associated with severe toxicity and multiorgan system failure: a case report. *BMC Psychiatry,* 21(1), 1-5.
- Zafar, S., Ashraf, M.M., Ali, A., Aslam, N., Ashraf, A., Zafar, S. 2018. Effect of caffeine on anti-clotting activity of warfarin in healthy male albino rabbits. *Pakistan J. Pharm. Sci.* 31, 611-616.

Karabiber
Piper nigrum L.

Karabiber (*Piper nigrum* L.; Black pepper, Pepper), Piperaceae familyasına kayıtlı, vatanı Hindistan olan bir bitkidir. Asya'nın tropik bölgelerinde kültürü yapılan bitkinin olgunlaşmadan önce toplanan meyveleri baharat olarak tüketilir. Ham halde siyah olan meyveler sıcak suda bekletildiğinde meyvenin dışındaki siyahımsı kabuk ayrılır ve tohum açığa çıkar. Tohumlar beyazbiber adıyla kullanılır. Meyvelerden halk tıbbında stimülan (uyarıcı), aperitif iştah açıcı) ve karminatif (gaz söktürücü) amaçlarla yararlanılır (Baytop, 2021). Ayrıca dahilen mide şikayetlerinde, hazımsızlıkta, öksürük ve nezlede; haricen sinirsel ağrılarda ve uyuzda kullanılmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2019). Meyveler antiastmatik, antimikrobiyal, antikonvülzan hepatoprotektif terletici, diüretik ve kolesterol düşürücü etkilere de sahiptir (Özbek *ve* Dursunoğlu, 2017). Ayurveda tıbbında karabiber, uzun biber ve zencefilin eşit oranlardaki karışımı 'Trikatu' ismiyle hazmettirici olarak kullanılır (Williamson *ve ark.*, 2009). Meyvelerden buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ, iştah artırıcı ve karminatif etkilere sahiptir. Ayrıca hazımsızlıkta kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2021; Demirezer *ve ark.*, 2022a). Uçucu yağ kas, eklem ve romatizma ağrılarında kullanılan masaj yağlarının bileşiminde de yer alır (Demirezer *ve ark.*, 2022b).

Meyvelerde başlıca, alkaloitler (piperin, piperanin, piperettin), alkilamitler, reçine, lignanlar ve az miktarda uçucu yağ (α- ve β-pinen, limonen, β-karyofillen, β-bisabolen ve sabinen taşır) bulunur (Şekil.1). Piperin (1-piperoilpiperidin) meyvelerin baharlı, keskin tadından ve farmakolojik etkilerden sorumlu olan ana bileşiktir (Özbek *ve* Dursunoğlu, 2017).



Şekil 1. Karabiber (*Piper nigrum* L.) meyvelerinde ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Karabiber meyveleri aşırı duyarlı kişilerde alerjiye neden olur. İyi klinik uygulamaları kapsamındaki çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle meyveler 12 yaşın altındaki çocuklarda, hamilelik ile emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2019; titck.gov.tr, 2022; webmd.com.).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Karabiber meyvelerinde bulunan piperin, ilaçların bağırsaktan emilimini veya atılımını değiştirerek biyoyararlanımları üzerinde etkili olmaktadır. Ayrıca ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan CYP450 izoenzimleri üzerindeki etkileri sonucu glukuronidasyon aşamasını inhibe ederek veya ilaç taşıyıcı proteinlerden P-glikoproteinin aktivitesini etkileyerek bazı ilaçlarla istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (Atal *ve ark.*, 1985; Bajad *ve ark.*, 2001; Bhardwaj *ve ark.*, 2002; Han, 2011; Singh *ve ark.,* 1986; Williamson *ve ark.*, 2009). İlaçlarla etkileşimler doğrudan karabiber meyvelerinde bulunan piperin üzerinden oluşmaktadır.

Piperinin sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP1A/1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP2E1'i inhibe etttiği; CYP2B1 ve CYP2B2 izoenzimlerini ise indüklediği *in vitro* çalışmalarda belirtilmiştir (Bedada *ve ark.*, 2016; Kang *ve ark.*, 1994; Williamson *ve ark.*, 2009). Siprofloksasin CYP1A2 izoenzimi ile metabolize olan furanokinolon grubu

bir antibiyotiktir. Piperin ile birlikte verildiğinde *Staphylococcus aureus* ve metisiline dayanıklı *S. aureus* bakterilerine karşı güçlendirilmiş bir antibakteriyel etkiye sahip olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir (Khan *ve ark.*, 2006).

Venkatesh *ve ark.*, tarafından NSAİİ sınıfı bir ilaç olan ibuprofen'in analjezik etkisi piperin ile birlikte kobaylarda incelenmiştir. Gruplara ayrılan kobaylara 10, 20 ve 40 mg/kg ibuprofen ile birlikte 10 mg/kg piperin oral olarak verilmiştir. İbuprofenin analjezik etkisi verilen dozlara göre sırasıyla %15,8, %29,7 ve %44,7; ibuprofenin piperin ile birlikte verildiğinde analjezik etkinin dozlara göre sırasıyla %33,7, %40,8 ve %74,9 olarak belirgin bir şekilde arttığı tespit edilmiştir (Venkatesh *ve ark.*, 2011). CYP2C9 izoenzimi ile oksidatif metabolitlerine dönüşen ibuprofen metabolizasyonunun faz 2 aşamasında da glukuronidasyonunun piperin tarafından etkilendiği belirtilmiştir. Gupta *ve ark.* tarafından nimesulit ve piperin etkileşimi de kobaylarda incelenmiştir. Nimesulitin analjezik etkisinin piperin ile birlikte arttığı farklı deney modellerinde incelenmiş (11,2 mg/kg'dan 1,5 mg/kg'a, 7 mg/kg'dan 3,7 mg/kg'a ve 5,62 mg/kg dan 3,98 mg/kg'a azaldığı) ve daha az dozda kullanılabileceği belirlenmiştir (Gupta *ve ark.*, 2000).

Streptozosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda glimepridin'in piperin ile birlikte verilmesi sonucu bazı farmakokinetik parametrelerinin (C_{maks}, AUC, $t_{1/2}$) arttığı, eliminasyonunun azaldığı ve biyoyararlanımının arttığı tespit edilmiştir (Veeresham *ve ark.*, 2012). Bir diğer *in vivo* çalışmada alloksan ile diyabet oluşturulan sıçanlarda oral verilen 10 mg/kg piperine göre 50 mg/kg nateglinitin piperinin belirgin bir antidiyabetik etki gösterdiği belirlenmiştir (Sama *ve ark.,* 2012). İnsülinotropik ilaç grubundan olan nateglinit ve repaglinit'in metabolizasyonları CYP3A4, CYP2C8 ve CYP2C9 izoenzimleri ve OATP(1B1) ile olduğundan piperin ile kombinasyonlarında insülin salımını iyileştirdiği (sinerjistik etkileşim) görülmüştür (Bidstrup *ve ark.*, 2003; Scheen, 2007). Piperinin midazolamın farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkilerini incelemek üzere yaşları 21-28 arasında olan 20 sağlıklı gönüllüye 3 gün süre ile 15 mg piperin ve 4'üncü gün 10 mg oral midazolam verilmiştir. 0,5-2,5 ve 5 saat sonra bireylerden alınan kan örneklerinde midazolam düzeyi ölçüldüğünde, piperin alan grupta plaseboya göre uyku (sedasyon) süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Piperin CYP3A4 izoenzimini inhibe ederek, midazolamın kandaki konsantrasyo-

nunu artırır. Bu nedenle ilacın vücutta kalma süresi uzar, atılımı azalır ve dolayısı ile etkisi artar (Rezaee *ve ark.*, 2014). Antiepileptik bir ilaç olan fenitoinin farmakokinetik parametrelerini değerlendirmek üzere 5 sağlıklı gönüllüye 7 gün süre ile 20 mg piperin ve 8'inci gün 300 mg oral fenitoin verilmiştir. Belirli aralıklarla bireylerden alınan kan örneklerinde fenitoin düzeyi ölçülmüş ve piperin alan grupta plaseboya göre ilacın absorpsiyonunun ve biyoyararlanımının arttığı; eliminasyon süresinin uzadığı görülmüştür (Bano *ve ark.*, 1987). Tedavi aralığı dar bir antiepileptik olan karbamazepin ile piperin arasındaki etkileşimi incelemek amacıyla 28-32 yaş aralığındaki 12 sağlıklı gönüllüye 10 gün süre ile 20 mg piperin verilmiştir. 11'inci gün piperin yanında 200 mg karbamazepin de eklenmiştir. Bireylerin kanlarındaki karbamazepin farmakokinetik değerleri ölçüldüğünde plaseboya göre doruk konsantrasyonu (C_{maks} %68,7), kan konsantrasyonu (AUC %47,9) ve yarılanma ömrü ($t_{1/2}$ %43,2) değerlerinde belirgin bir artış; eliminasyon hızında ise %23,8 oranında (kontrol %38,9) azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, piperinin CYP3A4 izoenzimini inhibe ederek karbamazepinin biyoyararlanımını artırdığı belirlenmiştir (Bedada *ve ark.*, 2017).

NSAİİ bir ilaç olan diklofenak ile yapılan bir klinik çalışmada, 12 sağlıklı gönüllüye 10 gün süre ile 20 mg piperin verilmiştir. Devamında bireylere 100 mg diklofenak verilmiş ve 15 dakikadan başlayarak belirli aralıklarla 8 saat içinde alınan kan örneklerinde ilacın farmakokinetik parametreleri sadece diklofenak verilen grup ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ilacın farmakokinetik parametrelerinin (C_{maks}, AUC, $t_{1/2}$) arttığı; eliminasyon hızının ise azaldığı belirlenmiştir. Bu bulgular tedavide piperin ile birlikte diklofenak kullanıldığı zaman ilacın tedavi dozunun azaltılabileceğini ve olası gastrointestinal ülser ve kanama risklerinin görülmeyeceğini de ortaya koymuştur (Bedada *ve ark.*, 2016).

Kas gevşetici bir ilaç olan klorzoksazonun (CYP2E1 substratı) piperin ile etkileşiminin incelendiği bir klinik çalışmada, 12 sağlıklı gönüllüye 10 gün süre ile 20 mg piperin verilmiştir. Devamında bireylere 250 mg klorzoksazon verilmiş ve 0,25-8 saat aralığında alınan kan örneklerinde ilacın farmakokinetik parametreleri sadece klorzoksazon verilen bireyler ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ilacın farmakokinetik parametrelerinin değerleri (C_{maks}, AUC, $t_{1/2}$) artarken eliminasyon hızı azalmıştır. Bu veriler tedavide klorzoksazonun piperin ile birlikte verilmesi sonucu ilacın biyoyararlanımının iyileştiğini göstermiştir (Bedada *ve* Boga, 2017a).

Piperinin propranolol ve teofilinin farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkilerini incelemek için 6 sağlıklı gönüllüye 7 gün süre ile 40 mg propranolol ve 150 mg teofilin ayrı ayrı ve 20 mg piperin ile birlikte verilerek belirli aralıklarla bireylerden alınan kan örneklerinde ilaçların bazı farmakokinetik parametrelerinin düzeyleri ölçülmüştür. Piperin ile birlikte ilaçları alan grupta, plaseboya ve sadece ilaç alanlara göre ilaçların maksimum plazma konsantrasyonlarının (C_{maks}), bu konsantrasyona ulaşmak için geçen sürelerin ve AUC değerlerinin yüksek olduğu; teofilinde yarılanma süresinin uzadığı fakat propranololde değişmediği tespit edilmiştir (Bano *ve ark.*, 1991).

Piperin *UDP-glukuroniltransferaz* enzimlerini de inhibe ederek bazı ilaçların metabolizasyonunu değiştirir. Antiretroviral bir ilaç olan nevirapinin farmakokinetik parametrelerine piperinin etkisini incelemek üzere; yaşları 20-40 arasında olan 8 sağlıklı gönüllüye 6 gün süre ile 20 mg piperin, 7'nci gün ise piperin yanında 200 mg nevirapin verilmiş ve belirli aralıklarla (1-144. saat) alınan kan örneklerinde ilacın konsantrasyonu ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda nevirapin metabolizasyonunda rolü olan CYP3A4 izoenziminin ve taşınmasından sorumlu P-gp'nin yanı sıra ilacın metabolizasyonunun faz II aşamasında gerçekleşmesi gereken glukuronidasyonunun da piperin tarafından inhibe edildiği görülmüştür (Kasibhatta *ve* Naidu, 2007).

Piperin, ilaç taşıyıcı proteinlerden P-glikoproteini (P-gp) inhibe eder. Digoksin (P-gp substratı) ile birlikte verilen piperinin digoksinin vücuttaki taşınmasını inhibe ettiği *in vitro* olarak gösterilmiştir (Han *ve ark.,* 2008). Metabolizasyonu P-gp ve OATP ile olan alerjik rinitte yaygın kullanılan antihistaminik bir ilaç olan feksofenadinin biyoyararlanımı çok düşüktür (%33) (Cvetkovic *ve ark.*,1999). Piperin ile birlikte alındığında farmakokinetik bir etkileşim oluşur. Jin *ve* Han tarafından feksofenadinin oral ve intravenöz (*iv*) uygulamalardaki biyoyararlanımı sıçanlar üzerinde incelenmiştir. Sıçanlarda feksofenadin dozu oral 10 mg/kg, *iv* 5 mg/kg (120 mg insan dozu), piperin ise 10 mg/kg ve 20 mg/kg olarak seçilmiştir. Oral ve 20 mg/kg piperin ile birlikte yapılan uygulamada feksofenadinin C_{maks}, AUC, t_{maks} ve biyoyararlanımının kontrole göre belirgin olarak arttığı, buna karşılık *iv* uygulamada farmakokinetik parametrelerde belirgin bir değişiklik olmadığı görülmüştür (Jin *ve* Han, 2010). Diğer bir *in vivo* çalışmada, P-gp substratı bir flavonoit olan linarinin farmakokinetik özellikleri sıçanlarda incelenmiştir.

Bu amaçla piperin (20 mg/kg) ve linarin (50 mg/kg) birlikte sıçanlara verilmiştir. Piperin, linarinin bağırsaktaki absorpsiyonunu artırarak flavonoitin metabolizasyonunu inhibe etmiş ve kandaki düzeyini (biyoyararlanımını) artırmıştır (Feng, 2014). Yaşları 26-32 arasında değişen 12 sağlıklı gönüllüye 10 gün süre ile 20 mg piperin verildikten sonra 11'inci gün 120 mg feksofenadin verilmiştir. Feksofenadinin kandaki farmakokinetik parametrelerinde (C_{maks}, AUC) kontrol grubuna göre belirgin bir artış olduğu tespit edilmiştir. 10 gün piperin alımından sonra verilen feksofenadinin biyoyararlanımının artması piperinin P-gp yi inhibe etmesine bağlanmıştır (Bedada *ve* Boga, 2017b).

Ancak karabiber meyveleri ve meyvelerde bulunan piperin bazı ilaçlarla birlikte alındığında ilaçların absorpsiyonlarının artması, metabolizasyonlarının azalması yanında gastrointestinal geçişte kan akışını artırarak atılımını da azaltmaktadır (Bhardwaj *ve ark.*, 2002). Böylece ilaçların biyoyararlanımlarının artması ilaçların tedavi dozlarında değişiklik yapılmasına da neden olmaktadır.

Piperin ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Piperin ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU** (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Feksafenadin	İlacın kan düzeyi artar (P-gp inhibisyonu), biyoyararlanımı artar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Bedada *ve* Boga, 2017b; Jin *ve* Han, 2010

Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Amoksisilin	İlacın kandaki düzeyi artar, C_{maks}, AUC artar, yarılanma ömrü uzar (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etkisi artar	Hiwale *ve ark.*, 2002; webmd. com
Sefotaksim	İlacın kandaki düzeyi artar C_{maks}, AUC artar, yarılanma ömrü uzar (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etkisi artar	Hiwale *ve ark.*, 2002; webmd.com
Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			
Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu) (*In vitro* çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Bhardwaj *ve ark.*, 2002; webmd.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Lityum	İlacın absorpsiyonu (emilimi) artar, eliminasyonu (atılımı) azalır	Lityum toksisitesi	webmd.com
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Antitiroid İlaçlar)			
Propiltiourasil	Sinerjistik etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Serum T3, T4 ve glukoz düzeyleri azalır	Panda *ve* Kar, 2003; webmd.com
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Tiroid Hormonları/Haşimato İlaçları)			
Levotiroksin	Antagonistik etkileşim (Piperin tiroid hormonlarının serum düzeylerini azaltır)	İlacın etkisi azalır	webmd.com

Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu) (*In vitro* çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Han *ve ark.*, 2008
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Propranolol	İlacın absorpsiyonu artar, C_{maks}, AUC artar, biyoyararlanım artar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Hipotansiyon riski	Bano *ve ark.*, 1991; webmd.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Verapamil	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (*In vitro* çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Bhardwaj *ve ark.*, 2002; webmd.com
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Metotreksat	İlacın absorpsiyonu artar	İlacın etki ve yan etkileri artar	drugs.com
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Klorzoksazon	İlacın kandaki düzeyi artar, C_{maks}, AUC artar, yarılanma ömrü uzar, eliminasyonu (atılımı) azalır (CYP2E1 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisi artar	Bedada *ve* Boga, 2017a

Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	İlacın plazma konsantrasyonu artar (CYP2C9 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	GI yan etkiler İlacın dozu azaltılarak GI yan tesirleri azaltılır	Bedada *ve ark.*, 2016
İbuprofen	İlacın biyoyararlanımı artar (Sinerjistik etkileşim) (Kobaylarda yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Venkatesh *ve ark.*, 2011
Nimesulid	İlacın biyoyararlanımı artar (Sinerjistik etkileşim) (Kobaylarda yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Gupta *ve ark.*, 2000
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	İlacın kandaki düzeyi artar	İlacın etki ve yan etkileri artar	webmd.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Tiklodipin	İlacın kandaki düzeyi artar	INR ve kanama riski artar	webmd.com

Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	İlacın absorpsiyonu (emilimi) artar, eliminasyonu (atılımı) azalır (C_{maks}, AUC artar, yarılanma ömrü uzar) (CYP3A4 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Bano *ve ark.*, 1987; drugs.com; Pattanaik *ve ark.*,2006; Velpandian *ve ark.*, 2001; webmd.com
Karbamazepin	İlacın absorpsiyonu (emilimi) artar, eliminas-yonu (atılımı) azalır, C_{maks}, AUC artar, yarılanma ömrü uzar) (CYP3A4 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Bedada *ve ark.*, 2017; webmd.com
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Ritonavir	İlacın kandaki düzeyi artar	İlacın etki ve yan etkileri artar	webmd.com
Sistemik Antiviral İlaçlar (Revers Transkriptaz İnhibitörleri)			
Nevirapin	İlacın kandaki düzeyi, C_{maks} ve AUC artar (CYP3A4 ve *UDP-glukuroniltransferaz* inhibisyonları) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Kasibhatta *ve* Naidu, 2007; webmd.com

Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Sistemik Adrenerjikler)			
Teofilin	İlacın absorpsiyonu (emilimi) artar, C_{maks}, AUC artar ve yarılanma süresi uzar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	Bano *ve ark.*, 1991; webmd.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları)/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
İlaç ismi belirtilmemiş	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	webmd.com
Glimepirid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	Veeresham *ve ark.*, 2012
Nateglinid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibisyonları) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	Sama *ve ark.*, 2008
Repaglinid	İlacın kan düzeyi artar (CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ve OATP inhibisyonları) (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan klinik çalışma)	Hipoglisemi riski	Scheen, 2007

Tüberküloz İlaçları			
Rifampisin	İlacın absorpsiyonu (emilimi) artar, C_{maks}, AUC artar (Tüberküloz hastalarında yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkileri artar	webmd.com; Zutshi *ve ark.*, 1984
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kan düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Uyku süresinde uzama	Rezaee *ve ark.*, 2014

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

SONUÇ

Karabiber meyveleri stimülan (uyarıcı), aperitif (iştah açıcı) ve karminatif (gaz söktürücü) amaçlarla mide şikayetlerinde, hazımsızlıkta kullanıldığı gibi öksürük ve nezle tedavisinde de kullanılır. Meyveler aşırı duyarlı kişilerde alerjiye neden olabilir. İyi klinik uygulamaları kapsamındaki çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle 12 yaşın altındaki çocuklarda ve hamilelik ile emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır.

Meyvelerin bileşiminde bulunan piperin CYP3A4 ve P-gp substratı olan ilaçlarla birlikte verildiğinde ilaçların metabolizasyonlarının değiştiği; absorpsiyonlarının ve biyoyararlanımlarının arttığı *in vitro* ve *in vivo* olarak gözlenmiştir. Günde 16,5-29,7 mg piperin içeren karabiber meyvesi tüketilmesi sonucunda CYP3A4, CYP2C9, CYP2E1 ve Pg-p substratı olan ilaçların biyoyararlanımlarının artması olumlu bir özellik olmakla birlikte söz konusu biyoyararlanım artışı ilaçların etki ve yan etkilerinin artmasına da neden olabileceğinden ilaçların dozlarının ayarlanması gereklidir (Lee *ve ark.*, 2017). Piperinin ilaçların biyotransformasyonundan sorumlu CYP izoenzimlerini ve ilaç taşıyıcı proteinleri

inhibe etmek suretiyle biyoyararlanımlarını iyileştirmek (bioenhancer, güçlendirici) amacıyla birlikte kullanılması piperinin dozuna, dozaj formuna (oral/parenteral) ve uygulama süresine bağlı olarak değişir. Ayrıca piperinin sudaki çözünürlüğü ve biyoyararlanımını artırmak üzere nanoformülasyonlarının da hazırlanması uygun olacaktır (Han, 2011; Shaikh *ve ark.*, 2009).

Karabiber meyvelerinde bulunan piperinin bazı ilaçların yanı sıra nutrasötiklerin (β-karoten, epigallokateşin gallat, koenzim Q_{10}, kurkumin, resveratrol) de biyoyararlanımlarını artırıcı özelliklerinden yararlanılabilmesi için (Badmaev *ve ark.*, 1999; Badmaev *ve ark.*, 2000; Lambert *ve ark.*, 2004; Shoba *ve ark.*, 1998), iyi planlanmış, ayrıntılı klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Atal, C.K., Dubey, R.K., Singh, J. 1985. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232, 258-262.
- Bajad, S., Bedi, K.L., Singla, A.K., Johri, R.K. 2001. Piperine inhibits gastric emptying and gastrointestinal transit in rats and mice. *Planta Med.* 67, 176-179.
- Badmaev, V., Majeed, M., Norkus, E. 1999. Piperine, an alkaloid derived from black pepper increases serum response of *beta*-carotene during 14-days of oral *beta*-carotene supplementation. *Nutr. Res.* 19(3), 381-388.
- Badmaev, V., Majeed, M., Prakash, L. 2000. Piperine derived from black pepper increases the plasma levels of coenzyme Q_{10} following oral supplementation. *J. Nutr. Biochem.* 11, 109-113. doi: 10.1016/s0955-2863(99)00074-1.
- Bano, G., Amla, V., Raina, R.K., Zutshi, U., Chopra, C.L. 1987. The effect of piperine on pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. *Planta Med.* 53(6), 568-569. doi: 10.1055/s-2006-962814.
- Bano, G., Raina, R.K., Zutshi, U., Bedi, K.L., Johri, R.K., Sharma, S.C. 1991. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 41(6), 615-617. doi: 10.1007/BF00314996.
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Bedada, S.K., Appani, R., Boga, P.K. 2017. Effect of piperine on the metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine in healthy volunteers. *Drug Res.* 67(1), 46-51. doi: 10.1055/s-0042-118173.
- Bedada, S.K., Boga, P.K. 2017a. Effect of piperine on CYP2E1 enzyme activity of chlorzoxazone in healthy volunteers. *Xenobiotica,* 47(12), 1035-1041. doi: 10.1080/00498254.2016.1241450.

- Bedada, S.K., Boga, P.K. 2017b. The influence of piperine on the pharmacokinetics of fexofenadine, a P-glycoprotein substrate, in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 73(3), 343-349. doi: 10.1007/s00228-016-2173-3.
- Bedada, S.K., Boga, P.K., Kotakonda, H. 2016. Study on influence of piperine treatment on the pharmacokinetics of diclofenac in healthy volunteers. *Xenobiotica,* 47(2), 1-6. doi: 10.3109/00498254.2016.1163752.
- Bhardwaj, R.K., Glaeser, H., Becquemont, L., Klotz, U., Gupta, S.K., Fromm, M.F. 2002. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302, 645-650. doi: 10.1124/jpet.102.034728.
- Bidstrup, T.B., Bjornsdottir, I., Sidelman, U.G., Thomsen, M.S., Hansen, K.T. 2003. CYP2C8 and 1711-21 CYP3A4 are the principal enzymes involved in the human *in vitro* biotransformation of the insulin secretagogue repaglinide antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp. Clin. Br. J. Clin. Pharmacol.* 56, 305-314. doi: 10.1046/j.0306-5251.2003.01862.x.
- Cvetkovic, M., Leake, B., Fromm, M.F., Wilkinson, G.R., Kim, R.B. 1999. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab. Dispos.* 27, 866-871.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022a. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-00-5).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022b. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-12-8).
- drugs.com/breastfeeding/black-pepper.html
- Feng, X., Liu, Y., Wang, X., Di, X. 2014. Effects of piperine on the intestinal permeability and pharmacokinetics of linarin in rats. *Molecules,* 19(5), 5624-5633. doi: 10.3390/molecules19055624.
- Gupta, S.K., Bansal, P., Bhardwaj, R.K., Velpandian, T. 2000. Comparative anti-nociceptive, anti-inflammatory and toxicity profile of nimesulide vs nimesulide and piperine combination. *Pharmacol. Res.* 41(6), 657-662. doi: 10.1006/phrs.1999.0640.
- Han, H.K. 2010. Effect of piperine, a major component of black pepper, on the intestinal absorption of fexofenadine and its implication on food-drug interaction. *J. Food Sci.* 75(3), H93-H96. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01542.x.
- Han, H.K. 2011. The effects of black pepper on the intestinal absorption and hepatic metabolism of drugs. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 7, 721-729.
- Han, Y., Tan, T.M.C., Lim, L.-Y. 2008. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the effects of piperine on P-gp function and expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 230, 283-289.

- Hiwale, A.R., Dhuley, J.N., Naik, S.R. 2002. Effect of co-administration of piperine on pharmacokinetics of *beta*-lactam antibiotics in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 40, 277-281.
- Jin, M.J., Han, H.K. 2010. Effect of piperine, a major component of black pepper, on the intestinal absorption of fexofenadine and its implication on food-drug interaction. *J. Food Sci.* 75(3), H93-H96. doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01542.x.
- Kang, M.H., Won, S.M., Park, S.S., Kim, S.G., Novak, R.F., Kim, N.D. 1994. Piperine effects on the expression of P4502E1, P4502B and P4501A in rat. *Xenobiotica,* 24(12), 1195-1204. doi: 10.3109/00498259409038675.
- Kasibhatta, R., Naidu, M.U. 2007. Influence of piperine on the pharmacokinetics of nevirapine under fasting conditions: a randomised, crossover, placebo-controlled study. *Drugs in R&D.* 8(6), 383-391. doi: 10.2165/00126839-200708060-00006.
- Khan, I.A., Mirza, Z.M., Kumar, A., Verma, V., Qazi, G.N. 2006. Piperine, a phytochemical potentiator of ciprofloxacin against *Staphylococcus aureus. Antimicrob. Agents Chemother.* 50(2), 810-812. doi: 10.1128/AAC.50.2.810-812.2006.
- Lambert, J.D., Hong, J., Kim, D.H., Mishin, V.M., Yang, C.S. 2004. Piperine enhances the bioavailability of the tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. *J. Nutr.* 134, 1948-1952.
- Lee, S.H., Kim, H.Y., Back, S.Y., Han, H.-K. 2017. Piperine-mediated drug interactions and formulation strategy for piperine: Recent advances and future perspectives, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 14(1), 43-57. doi: 10.1080/17425255.2018.1418854.
- Özbek, H., Dursunoğlu, B. 2017. *Piper nigrum* - Karabiber. in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler), *FFD Monografları-Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Panda, S., Kar, A. 2003. Piperine lowers the serum concentrations of thyroid hormones, glucose and hepatic 5'D activity in adult male mice. *Horm. Metab. Res.* 35, 523-526.
- Pattanaik, S., Hota, D., Prabhakar, S., Kharbanda, P., Pandhi, P. 2006. Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy. *Phytother. Res.* 20, 683-686.
- Rezaee, M.M., Kazemi, S., Kazemi, M.T., Gharooee, S., Yazdani, E., Gharooee, H., Shiran, M.R., Moghadamnia, A.A. 2014. The effect of piperine on midazolam plasma concentration in healthy volunteers, a research on the CYP3A-involving metabolism. *Daru,* 22(1), 8. doi: 10.1186/2008-2231-22-8.
- Sama, V., Nadipelli, M., Yenumula, P., Bommineni, M.R., Mullangi, R. 2012. Effect of piperine on antihyperglycemic activity and pharmacokinetic profile of nateglinide. *Arzneimittelforschung,* 62(8), 384-388. doi: 10.1055/s-0032-1314849.
- Scheen, A.J. 2007. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin. Pharmacokinet.* 46(2), 93-108. doi: 10.2165/00003088-200746020-00001.

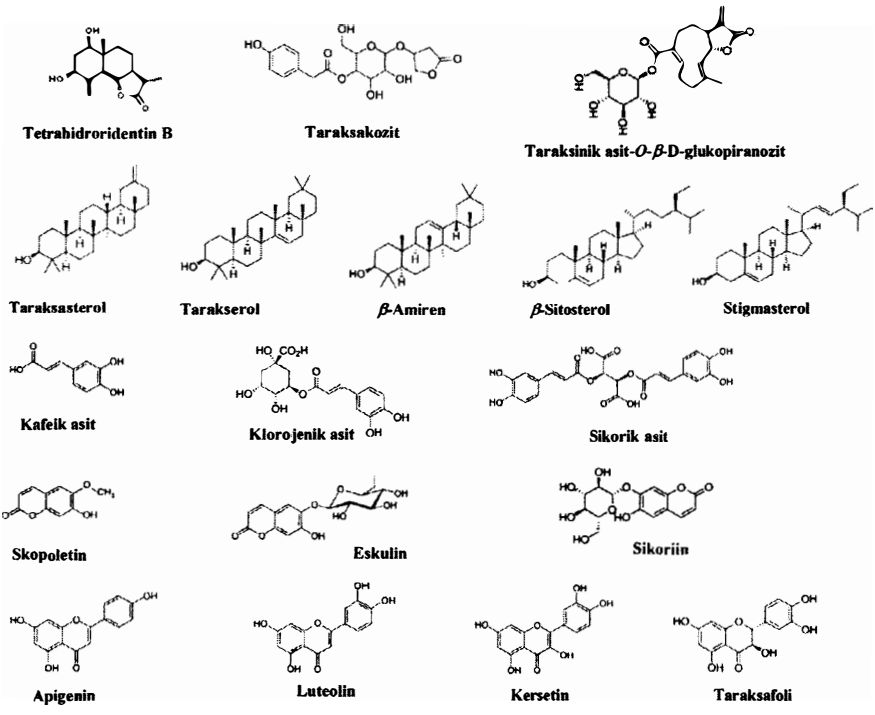
- Shaikh, J., Ankola, D.D., Beniwal, V., Singh, D., Kumar, M.N. 2009. Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *Eur. J. Pharm. Sci.* 37, 223-230.
- Singh, J., Dubey, R.K., Atal, C.K. 1986. Piperine-mediated inhibition of glucuronidation activity in isolated epithelial cells of the guinea-pig small intestine: evidence that piperine lowers the endogenous UDP-glucuronic acid content. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 236, 488-493.
- Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., Srinivas, P.S. 1998. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 64(4), 353-356. doi: 10.1055/s-2006-957450.
- titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/*Piper nigrum* L.
- Veeresham, C., Sujatha, S., Rani, T.S. 2012. Effect of piperine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Nat. Prod. Commun.* 7, 1283-1286.
- Velpandian, T., Jasuja, R., Bhardwaj, R.K., Jaiswal, J., Gupta, S.K. 2001. Piperine in food: interference in the pharmacokinetics of phenytoin. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 26, 241-248.
- Venkatesh, S., Durga, K.D., Padmavathi, Y., Reddy, B.M., Mullangi, R. 2011. Influence of piperine on ibuprofen induced antinociception and its pharmacokinetics. *Arzneimittelforschung,* 61(9), 506-509. doi: 10.1055/s-0031-1296235.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-800/black-pepper
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).
- Zutshi, R.K., Singh, R., Zutshi, U., Johri, R.K., Atal, C.K. 1984. Influence of piperine on rifampicin blood levels in patients of pulmonary tuberculosis. *J. Assoc. Physicians India,* 33, 223-224.

Karahindiba

Taraxacum officinale F.H. Wigg.

Karahindiba (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.; Dandelion, Lion's tooth), Asteraceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Avrupa ve Güney Amerika ülkelerinde yetişir. Türkiye bitki örtüsünde doğal olarak bulunmaz. Bitkinin toprak üstü kısımları ve kökleri drog olarak kullanılır.

Bitkinin kök ve toprak üstü kısımlarında seskiterpen laktonlar [ödesmanolitler (tetrahidroridentin B vd.), guanolitler (taraksakozit vd.), germakranolit esterleri (taraksinik asit-*O*-β-D-glukopiranozit vd.)], triterpenler (taraksasterol, tarakserol, β-amiren), fitosteroller (β-sitosterol, stigmasterol), fenolik asitler (kafeik asit, klorojenik asit, sikorik asit), kumarinler (skopoletin, eskulin, sikoriin), flavonoitler (apigenin, luteolin, kersetin, taraksafolin) (Şekil 1) yanında potasyum, sodyum, kalsiyum ve çinko bulunur. Köklerde ayrıca inulin de yer almaktadır (Haznedaroğlu, 2011; Schütz *ve ark*., 2006).



Şekil 1. Karahindiba (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg.) bitkisinde bulunan bazı önemli bileşikler

Toprak üstü kısımları ve kökleri kansızlık, kan hastalıkları ve cilt problemleri gibi rahatsızlıkların tedavisinin yanında diüretik (idrar söktürücü), hipoglisemik (kan şekeri düzeyini düşürücü), kolagog (safra söktürücü) ve laksatif (bağırsak yumuşatıcı ve bağırsak hareketlerini artırıcı) amaçlarla kullanılır (Baytop, 2021; Demirezer *ve ark*., 2022; EMA Monographs, 2019; Schütz *ve ark*., 2006; Zeybek *ve* Haksel, 2011). Bitkinin ilgili kısımlarından çay (toprak üstü kısımlar ve kökler), kuru veya sıvı ekstre (kökler), tentür (toprak üstü kısımlar) veya taze sıkılmış suyu (toprak üstü kısımlar ve kökler) şeklinde dahilen yararlanılır (Demirezer *ve ark*., 2022).

Köklerin etanollü ekstrelerinin diüretik (idrar söktürücü), koleretik (safra söktürücü), antienflamatuvar (iltihap giderici), antioksidan, antikarsinojenik, analjezik (ağrı kesici), antialerjik, antihiperglisemik (kan şekerini düşürücü), antikoagülan (kan sulandırıcı) ve prebiyotik etkileri *in vitro* ve *in vivo* olarak incelenmiş ancak elde edilen sonuçlar klinik

açıdan değerlendirilmemiştir (Cho *ve ark.*, 2002; Clare *ve ark.*, 2009; Haznedaroğlu, 2011; Jeon *ve ark.*, 2008; Schütz *ve ark.*, 2006; Trojanová *ve ark.*, 2004).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Karahindiba bitkisinde bulunan mineraller kinolon grubu bir antibiyotik olan siprofloksasin ile şelat oluşturarak absorpsiyonunu (emilimini) azaltır ve etkisini değiştirir (Li *ve ark.*, 1994). Karahindiba lityum atılımını da artırarak lityum dozunun yükseltilmesini gerektirir. Kökler ayrıca kanın pıhtılaşmasını ve kan glukoz düzeyini azaltır. Köklerde bulunan potasyum da kandaki potasyum düzeyinin yükselmesine neden olur (webmd.com.; Williamson *ve ark.*, 2009). Bu nedenle bitkinin ilaçlarla birlikte tüketilmesi bazı istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yol açar.

Karahindiba bitkisinin içerdiği sekonder metabolitler ve mineraller, ilaçların metabolizasyonlarında önemli bir yeri olan sitokrom P450 (CYP450) izoenzimlerinden CYP1A2 ve CYP2E'yi inhibe eder. *UDP-glukuronoziltransferaz* (UGT) enzimlerini ise indükler. Kökler glukuronidasyon ile metabolize olan ilaçlarla da etkileşim gösterir (titck.gov.tr 2020; webmd.com.).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, dört gruba ayrılan sıçanlara 4 hafta süre ile karahindiba köklerinden hazırlanan %2 lik çay (infüzyon), %0,1 lik yeşil çay, %0,0625 kafein çözeltisi veya su (kontrol grubu) verilmiş ve süre sonunda sıçanların karaciğerleri çıkarılarak enzimlerin aktivitesi ölçülmüştür. Karahindiba çayı verilen grupta CYP1A2 aktivitesinde kontrole göre %15 oranında bir azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanılarak CYP1A2, CYP2E1 ve *UDP-glukuronozil transferaz* enzimlerinin substratı olan ilaçlarla birlikte karahindiba formülasyonlarının kullanımında dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir. Ancak bu *in vivo* sonuçların mutlaka klinik verilerle desteklenmesi uygun olacaktır (Maliakal *ve* Wanwimolruk, 2001).

Karahindiba ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Karahindiba ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[2] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Asetilsalisilik asit	İlacın kandaki düzeyi artar	Gastrointestinal sistemde kanama riski	medicinenet.com; webmd.com
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Levoksasin	İlacın absorpsiyonu azalır (Şelat oluşumu)	İlacın etkisinde azalma	medicinenet.com.; titck.gov.tr, 2020; webmd.com
Moksifloksasin	İlacın absorpsiyonu azalır (Şelat oluşumu)	İlacın etkisinde azalma	medicinenet.com; titck.gov.tr, 2020
Norfloksasin	İlacın absorpsiyonu azalır (Şelat oluşumu)	İlacın etkisinde azalma	titck.gov.tr, 2020; webmd.com
Ofloksasin	İlacın absorpsiyonu azalır (Şelat oluşumu)	İlacın etkisinde azalma	titck.gov.tr, 2020; webmd.com
Siprofloksasin	İlacın absorpsiyonu azalır (Şelat oluşumu)	İlacın etkisinde azalma	Li *ve ark.*, 1994; titck.gov.tr, 2020; medicinenet.com; webmd.com
Bulantı ve Kusmada Kullanılan İlaçlar (Antiemetikler)			
Ondansetron	İlacın kandaki düzeyi artar	Belirtilmemiş	medicinenet.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	İlacın kandaki düzeyi artar	Sakinleştirici etkide (sedasyon) artma	medicinenet.com
Diazepam	İlacın kandaki düzeyi artar	Sakinleştirici etkide (Sedasyon) artma	drugs.com; webmd.com

Lityum	İlacın eliminasyonu hızlanır	İlacın etkisinde azalma	medicinenet.com; titck.gov.tr, 2020
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Klorotiazid	Kandaki potasyum düzeyi artar	Solunum güçsüzlüğü, düzensiz kalp atımı, kas krampları ve felç riski	titck.gov.tr, 2020; webmd.com
Spironolakton	Kandaki potasyum düzeyi artar	Solunum güçsüzlüğü, düzensiz kalp atımı, kas krampları ve felç riski	titck.gov.tr, 2020; medicinenet.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Propranolol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	Hipotansiyon riski	medicinenet.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Verapamil	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	Hipotansiyon riski	titck.gov.tr, 2020
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	İlacın kandaki düzeyi artar	Gastrointestinal sistemde kanama riski	medicinenet.com; webmd.com
İbuprofen	İlacın kandaki düzeyi artar	Gastrointestinal sistemde kanama riski	medicinenet.com; webmd.com
Naproksen	İlacın kandaki düzeyi artar	Gastrointestinal sistemde kanama riski	medicinenet.com; webmd.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Heparin Grubu İlaçlar)			
Enoksaparin	Sinerjistik etkileşim	INR'de artma, kanama riski	medicinenet.com

Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Klopidogrel	Sinerjistik etkileşim	INR'de artma, kanama riski	medicinenet.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri			
Varfarin	Sinerjistik etkileşim	INR'de artma, kanama riski	medicinenet.com
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Haloperidol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP21A2 inhibisyonu)	Sakinleştirici etkide (sedasyon) artma	medicinenet.com; titck.gov.tr, 2020
Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları/İnsülinler ve Analogları)			
İnsülin	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	webmd.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glibenklamid	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	webmd.com
Glipizid	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	webmd.com
Metformin	Glukoneogenezis inhibisyonu Aditif etkileşim	Hipoglisemi riski	webmd.com
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Klorotiazid	Kandaki potasyum düzeyi artar	Solunum güçsüzlüğü, düzensiz kalp atımı, kas krampları ve felç riski	titck.gov.tr, 2020; webmd.com
Spironolakton	Kandaki potasyum düzeyi artar	Solunum güçsüzlüğü, düzensiz kalp atımı, kas krampları ve felç riski	titck.gov.tr, 2020; medicinenet.com

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

SONUÇ

Taraxacum officinale L. kökleri ve toprak üstü kısımları, idrar ve safra söktürücü, kan şekerini düşürücü etkilerinden dolayı kullanılır. Kök veya yapraklardan hazırlanan bitkisel ürünler kanın pıhtılaşmasını azaltıcı ve şeker düzeyini düşürücü özellikleri nedeniyle antikoagülan ve antidiyabetik ilaçların etkilerini güçlendirir; içerdiği mineraller nedeniyle kinolon grubu antibiyotiklerle şelat oluşturarak emilimlerini azaltır. Köklerde bulunan bileşikler özellikle CYP1A2, CYP2E1 ve *UDP-glukuronozil transferaz* enzimlerini etkileyebileceğinden, karahindiba bitkisel ürünleri bu enzimlerin substratı olan ilaçlarla birlikte alındığı zaman dikkatli olunmalıdır. Muhtemel alerjik reaksiyonlar nedeniyle aşırı duyarlı kişiler tarafından kullanılmamalıdır (Davies *ve* Kersey, 1986). Genellikle iyi tolere edilen bir bitki olmakla beraber karaciğer rahatsızlıkları, mide ülseri ve safra rahatsızlığı olan kişiler ve potasyum miktarını artırabileceği için böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği olanlar ile şeker hastaları kullanmamalıdır. Hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılması önerilmez. Ayrıca 12 yaşın altındaki çocuklarda da kullanılmamalıdır. Ameliyatlardan iki hafta önce karahindiba preparatlarının tüketimine son verilmelidir.

Kaynaklar

- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Cho, S.Y.., Park, J.Y., Park, E.M., Choi, M.S., Lee, M.K., Jeon, S.M., Jang, M.K., Kim, M.J., Park, Y.B. 2002. Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. *Clin. Chim. Acta,* 317(1-2), 109-117. doi: 10.1016/s0009-8981(01)00762-8.
- Clare, B.A., Conroy, R.S., Spelman, K. 2009. The diuretic effect in human subjects of an extract of *Taraxacum officinale* folium over a single day. *J. Altern. Complement. Med.* 15(8), 929-934. doi: 10.1089/acm.2008.0152.
- Davies, M.G., Kersey, P.J. 1986. Contact allergy to yarrow and dandelion. *Contact Dermatitis*, 14(ISS 4), 256-257.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- drugs.com/mtm/dandelion.html.
- EMA Monographs. 2019. EMA/HMPC/212895/2008. Community herbal monograph on *Taraxacum officinale* Weber ex Wigg., radix cum herba.
- Haznedaroğlu, M.Z. 2011. *Taraxacum officinale* - Kara Hindiba. in: Demi-

rezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), *FFD Monografları-Tedavide Kullanılan Bitkiler*, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).

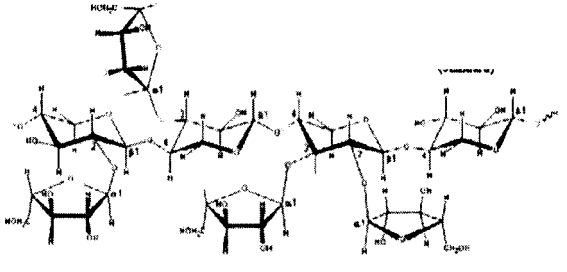
- Jeon, H.J., Kang, H.J., Jung, H.J., Kang, Y.S., Lim, C.J., Kim, Y.M., Park, E.H. 2008. Anti-inflammatory activity of *Taraxacum officinale*. *J. Ethnopharmacol.* 115(1), 82-88. doi: 10.1016/j.jep.2007.09.006.
- Li, R. C., Nix, D.E., Schentag, J.J. 1994. Interaction between ciprofloxacin and metal cations: its influence on physiochemical characteristics and antibacterial activity. *Pharm. Res.* 11, 917-920.
- Maliakal, P.P., Wanwimolruk, S. 2001. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 53(10), 1323-1329. doi: 10.1211/0022357011777819.
- medicinenet.com/dandelion_taraxacum_officinale oral/article.html.
- Schütz, K., Carle, R., Schieber, A. 2006. *Taraxacum*-a review on its phytochemical and pharmacological profile. *J. Ethnopharmacol.* 107(3), 313-323. doi: 10.1016/j.jep.2006.07.021.
- titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/*Taraxacumofficinale*WeberexWiggers_b81217b8-16ee-4607-bb6f-da44f66c4801.pdf.
- Trojanová, I., Rada, V., Kokoska, L., Vlková, E. 2004. The bifidogenic effect of *Taraxacum officinale* root. *Fitoterapia* 75(7-8), 760-763. doi: 10.1016/j.fitote.2004.09.010.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-706/dandelion
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).
- Zeybek, U., Haksel, M. 2011. *Türkiye'de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları*, 2. Baskı, Meta Basım ve Matbaacılık Hizmetleri, İzmir.(ISBN: 978-605-88707-0-3).

Karnıyarık

Plantago indica L. (Sin. *Plantago psyllium* L.)

Karnıyarık[2] [*Plantago indica* L., (Sin. *Plantago psyllium* L.); Psyllium], Plantaginaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. (Baytop, 2021; bizimbitkiler.org; Tutel, 1982). Bitkinin kurutulmuş olgun tohumları tıbbi amaçla kullanılır. Tohumlar Avrupa ve Asya'da kültürü yapılan *P. ovata* Forssk. (Sin. *P. ispaghula* Roxb.) türünden, Türkiye'de ise *P. indica* L. bitkisinden elde edilir. Pakistan ve Hindistan'da kullanılan tohumlar 'Ispaghol' adıyla bilinir (WHO Monographs, 1999).

Tohumlar yüksek oranda müsilaj ve çözünebilir lif taşır. Tohumlarda müsilaj yanında doymamış yağ asitleri, protein, steroller ve selüloz bulununur. Arabinoksilan ana yapısında bir heteroksilan olan müsilajın hidrolizi ile D-ksiloz, L-arabinoz, α-D-galakturonil-(1-4)-L-ksiloz ve D-galaktoz elde edilir (Arıhan, 2011; Rodriguez-Moran *ve ark.*,1998). Tohumlar az miktarda iridoit glikoziti (okubin), piridin alkaloitleri (plantagonin, indikain ve indikamin) ve feniletanoit glikoziti (akteozit) de içerir (Deyama *ve ark.*, 2006; Rùnsted *ve ark.*, 2000).



Şekil 1. Karnıyarık (*Plantago indica* L.) tohumlarındaki müsilajın genel yapısı

[2] Karnıyarık bitkisi, uzun yıllar *Plantago psyllium* adıyla kayıtlıyken son dönemde bitkinin Latince adı *Psyllium indica* olarak kabul edilmiştir (worldflora.online). Bir karışıklığa meydan vermemek adına metin başlığında bitkinin adı *P. indica* olarak belirtilmiş, gerekli yerlerde bitkiye ait önceki isimler sinonim olarak belirtilmiştir.

Toz edilmiş tohumlar yemek sonrasında bol su ile alınmak suretiyle laksatif (bağırsak hareketlerinin düzenlenmesinde) olarak kullanılır (Blumenthal *ve* Busse, 1998; Demirezer *ve ark.*, 2022). Ayrıca bileşimindeki çözünebilir ksilan lifi ve müsilaj nedeniyle kolesterol düzeyini düşürmek, şeker düzeyini ayarlamak (Anderson *ve ark.*, 1999; Oson *ve ark.,* 1997; Rodriguez-Moran *ve ark.*,1998) ve obeziteyi kontrol altına almak (Marteau *ve ark.*, 1994) amacıyla da kullanılmaktadır. Toz edilmiş tohumlar 24 saat içinde tüketilmelidir (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Tohumlarda bulunan müsilaj, ilaçların emilimini azaltacağından tohumların kullanımı ile ilaç alımları arasında en az bir saat, tercihen 2 saat ara olmalıdır. Tohumların oluşturabileceği alerjik reaksiyonlar nedeniyle aşırı duyarlı kişilerde ve 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (Freeman, 1994; Knutson *ve ark.*, 1993). Ayrıca karnıyarık tohumlarından hazırlanan bitkisel ürünler bağırsak tıkanıklığı, huzursuz bağırsak sendromu, böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde, insulin dozunun ayarlanmasının güç olduğu şeker hastalarında ve kalp hastalarında kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022; rxlist.com; WHO Monographs, 1999). Tohumların hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılması önerilmez (Demirezer *ve ark.*, 2022; EMA Monographs, 2012; WHO Monographs, 1999).

Karnıyarık tohumları bağırsaktaki sıvı hacmini ve dolayısıyla dışkı ağırlığını artırmak suretiyle sindirim sisteminin fiziksel uyarımına yol açan ve kalın bağırsaktan geçişi hızlandıran bir laksatiftir. Ayrıca kan kolesterol düzeyini (Neal *ve* Balm, 1990) ve tip 2 diyabet hastalarında kan glukoz ve insulin düzeylerini de düşürmektedir (Sierra *ve ark.*, 2002; Ziai *ve ark.*, 2005).

Karnıyarık tohumlarını içeren bitkisel ürünlerin bazı ilaçlarla birlikte kullanılmaları durumunda; genellikle ilaçların absorpsiyon ve biyoyararlanımlarının azaldığı belirlendiğinden farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin görülme olasılığı vardır. Bununla beraber, 28 gün süre ile günde iki kez 3,5 g karnıyarık tohumu (Ispaghol husk) alan bireylerde; ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tedavisinde kullanılan mesalazin'in (5-Aminosalisilik asit, 5-ASA) tedavi dozunda herhangi bir değişiklik bulunmadığı tespit edilmiştir (Riley *ve ark.*, 1991).

Karnıyarık tohumlarını laksatif amaçla kullanan bireyler üzerinde bazı klinik çalışmalar yapılmıştır. Yaşları 30-75 arasında olan, tip 2 diyabetli 125 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara 6 hafta süre ile

yemeklerden önce günde 3 defa 5 g karnıyarık tohumu içeren ticari bir ürün 250 mL su ile verilmiştir. Süre sonunda bireylerin kan LDL kolesterol ve glukoz düzeylerinde belirgin bir azalma, HDL değerlerinde ise artış tespit edilmiştir (Rodriguez-Moran *ve ark.*, 1998). Bir diğer çalışmada yaşları 35-70 arasında değişen tip 2 diyabetli 49 kişiye 8 hafta süre ile yemeklerden önce günde 3 defa 5 g karnıyarık tohumu içeren aynı ticari ürün 250 mL su ile verilmiştir. Çalışmayı tamamlayan 36 kişinin kan glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) düzeylerinde %8,9±10,5 oranında belirgin bir azalma saptanmasına karşılık, lipit profillerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir (Ziai *ve ark.*, 2005). Bir başka çalışmada ise, tip 2 diyabet hastası 40 bireye 8 hafta süre ile yemeklerden önce günde 3 defa 3,5 g karnıyarık tohumu (*P. ovata*) 250 mL su ile verilmiştir. Kan LDL kolesterol düzeylerinde belirgin azalma, trigliserit değerinde ise artış tespit edilmiştir. HDL değerlerinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir (Sartore *ve ark.*, 2009). Kısıtlı sayıdaki bu çalışma sonuçlarında görülen çelişkiler, karnıyarık tohumlarındaki müsilaj miktarlarındaki farklılıklardan, standardize edilmiş ürünlerin kullanılmamasından kaynaklanmaktadır.

Kronik hastalığı olan kişilerin karnıyarık tohumu içeren formülasyonları ilaçları ile eşzamanlı olarak almaları durumunda; tedavilerinde kullandıkları ilaçların emiliminin azalacağı ve buna bağlı olarak da tedavi dozlarında değişikliklere gidilmesinin gerekli olacağı unutulmamalıdır.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Karnıyarık tohumlarından hazırlanan bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanılmaları durumunda; tohumlarda bulunan müsilajın mide cidarını kaplamasından dolayı ilaçların absorpsiyon ve biyoyararlanımlarının azalacağı ve ilaçların etkilerinde oluşacak değişiklikler nedeniyle farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin meydana geleceği gözardı edilmemelidir. Glukozun ve yağların absorpsiyonu azalacağından antidiyabetik ve antihiperlipidemik ilaçlarla birlikte alınması durumunda aditif etkileşim oluşacaktır.

Karnıyarık tohumları ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Karnıyarık (*Plantago indica* L.) tohumları ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI[2]	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Asetilsalisilik asit	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com
Bulantı ve Kusmada Kullanılan İlaçlar (Antiemetikler)			
Metoklopromid	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlacın etkisinde azalma	reference. medscape.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com
İmipramin	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com
Lityum	İlacın absorpsiyonunda azalma (Gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Drugs.com; Perlman, 1990; Toutoungi *ve ark.*, 1990
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Tiroid Hormonları/Haşimato İlaçları)			
Levotiroksin	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com

Kabızlık Tedavisi İçin İlaçlar/Osmotik Etkili İlaçlar			
Laktuloz	İlacın absorpsiyonunda azalma (Bu azalma klinik yönden çok belirgin değildir)	-	drugs.com
Kabızlık Tedavisi İçin İlaçlar/Kontakt Laksatifler			
Sodyum pikosülfat	Belirtilmemiş	İlacın etkisinde azalma	medscape.com
Kalp İlaçları/Kardiyak Glikozitler			
Digoksin	İlacın absorpsiyonunda azalma klinik yönden belirgin değil (Bu azalma klinik yönden çok belirgin değildir)	=	Johnson *ve ark.*, 1987; Nordström *ve ark.*, 1987; rxlist.com
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Kolesterol düzeyinde azalma	Oson *ve ark.*, 1997; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; rxlist.com; Sartore *ve ark.*, 2009
Fluvastatin	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Kolesterol düzeyinde azalma	Oson *ve ark.*, 1997; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; rxlist.com; Sartore *ve ark.*, 2009
Lovastatin	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Kolesterol düzeyinde azalma	Oson *ve ark.*, 1997; Richter ve ark., 1991; rxlist.com; Sartore *ve ark.*, 2009

Pravastatin	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Kolesterol düzeyinde azalma	Oson *ve ark.*, 1997; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; rxlist.com; Sartore *ve ark.*, 2009
Rosuvastatin	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Kolesterol düzeyinde azalma	Oson *ve ark.*, 1997; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; rxlist.com; Sartore *ve ark.*, 2009
Simvastatin	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Kolesterol düzeyinde azalma	Oson *ve ark.*, 1997; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; rxlist.com; Sartore *ve ark.*, 2009
Mineraller			
Bakır	İlacın absorpsiyonunda azalma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Drews *ve ark.*, 1979; rxlist.com
Çinko	İlacın absorpsiyonunda azalma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Drews *ve ark.*, 1979; rxlist.com
Kalsiyum	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com

Magnezyum	İlacın absorpsiyonunda azalma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Drews *ve ark.*, 1979; Rxlist.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri			
Varfarin	İlacın absorpsiyonunda azalma (Bu azalma klinik yönden çok belirgin değildir)	-	Robinson *ve ark.*, 1971; Rxlist.com
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Karbamazepin	İlacın absorpsiyonunda azalma (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Etman, 1995; rxlist.com
Soğuk Algınlığı Kombinasyonları			
Asetaminofen	İlacın absorpsiyonunda azalma	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Diğer Diyabet İlaçları			
Nateglinid	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005
Repaglinid	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005

Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005
Klorpropamid	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Akarboz	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005
Glibenklamid	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005
Glimepirid	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005
Glipizid	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005
Metformin	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005
Pioglitazon	Aditif etkileşim (Diyabetli gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Hipoglisemi riski	drugs.com; Rodriguez-Morán *ve ark.*, 1998; Ziai *ve ark.*, 2005

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve Karnıyarık tohumu ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar için '-' işareti kullanılmıştır.*

SONUÇ

Toz edilmiş karnıyarık tohumları laksatif etkisinden dolayı kronik kabızlıkta, hemoroitte ve zayıflama diyetlerinde kullanılır. Tohumlar aynı zamanda kolesterol ve serum glukoz düzeylerini düşürücü olarak da etkilidir. Tohumların oluşturabileceği alerjik reaksiyonlar nedeniyle aşırı duyarlı kişiler, bağırsak tıkanıklığı, huzursuz bağırsak sendromu, renal fonksiyon bozukluğu olan ve insulin dozunun ayarlanmasının güç olduğu şeker hastaları tarafından kullanılmamalıdır. Tohumlarda bulunan müsilaj, ilaçların absorpsiyonunu azaltacağından ilaçların biyoyararlanımları ve beklenen tedavi edici etkileri azalacaktır. Bu nedenle tohumların kullanımı ile ilaç alımları arasında en az 1 saat tercihen 2 saat ara olmalıdır. Droğun düzenli ilaç kullanma durumunda olan hastaların ilaçlarının tedavi dozlarında oluşturabileceği değişiklikler nedeniyle, bu hastaların kan biyokimya değerlerinin hekimleri tarafından belirli aralıklarla kontrol edilmesi gerekir. Genellikle iyi tolere edilen bir drog olmakla beraber hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılması önerilmez. Ayrıca 6 yaşın altındaki çocuklarda da kullanılmamalıdır.

Tip-2 diyabet hastaları ve lipit değerleri yüksek olan bireylerde, drog ile birlikte antidiyabetik ve antihiperlipidemik ilaçların alınması durumunda aditif etkileşimin göz önünde bulundurulması gerekir. Bu hastaların bağırsak hareketlerini düzenlemek amacıyla karnıyarık tohumlarını kullanmadan önce hekimlerine danışmaları uygun olacaktır.

Kaynaklar

- Anderson, J.W., Allgood, L.D., Turner, J., Oeltgen, P.R., Daggy, B.P. 1999. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes & hypercholesterolemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 70, 466-473.
- Arıhan, O. 2011. *Plantago psyllium, Plantago indica* - Karnıyarık, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "*FFD Monografları-Tedavide Kullanılan Bitkiler*", MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- bizimbitkiler.org.tr

- Blumenthal, M., Busse, W.R. (editors). 1998. *Comission E Monographs: The Complete German Comission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines.* 1st ed., American Botanical Council, Texas (TX). (ISBN: 978-0965555500).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Deyama, T., Kobayashi, H., Nishibe, S., Tu, P. 2006. Isolation, structure elucidation and bioactivites of phenylethanoid glycosides from *Cisthance, Forsythia* and *Plantago* plants, in: *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman (Editor), Vol.33, Elsevier B.V., Amsterdam. (ISBN: 978-0444527172).
- Drews, L.M., Kies, C., Fox, H.M. 1979. Effect of dietary fiber on copper, zinc, and magnesium utilization by adolescent boys. *Am. J. Clin. Nutr.* 32(9), 1893-1897. doi: 10.1093/ajcn/32.9.1893.
- drugs.com/drug-interactions/psyllium-index.html
- EMA Monographs. 2012. EMA/HMPC/599747/2012, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)-Community herbal monograph on *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L., semen
- Etman, M.A. 1995. Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21(16), 1901-1906. doi: 10.3109/03639049509070866.
- Freeman, G.L. 1994. Psyllium hypersensitivity. *Ann. Allergy,* 73, 490-492.
- Johnson, B.F., Rodin, S.M., Hoch, K., Shekar, V. 1987 The effect of dietary fiber on the bioavailability of digoxin in capsules. *J. Clin. Pharmacol.* 27(7), 487-490. doi: 10.1002/j.1552-4604.1987.tb03054.x.
- Knutson, T.W., Bengtsson, U., Dannaeus, A., Ahlstedt, S., Stålenheim, G., Roger Hällgren, R., Knutson, L. 1993. Intestinal reactivity in allergic and nonallergic patients; an approach to determine the complexity of the mucosal reaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 91(2), 553-559. doi: 10.1016/0091-6749(93)90261-D.
- Marteau, P., Flourié, B., Cherbut, C., Corréze, J.-L., Pellier, P., Seylaz, J., Rambaud, J.-C. 1994. Digestibility and bulking effect of Ispaghula husks in healthy humans. *Gut*, 35, 1747-1752. doi: 10.1136/gut.35.12.1747.
- medscape.com/drug/konsyl-metamucil-psyllium-342028#3
- Neal, G.W., Balm, T.K. 1990. Synergistic effects of psyllium in the dietary treatment of hypercholesterolemia. *S. Med. J.* 83, 1131-1137.
- Nordström, M., Melander, A., Robertsson, E., Steen, B. 1987. Influence of wheat bran and of a bulk-forming ispaghula cathartic on the bioavailability of digoxin in geriatric in-patients. *Drug Nutr. Interact.* 5(2), 67-69.
- Oson, B.H., Anderson, S.M., Becker, M.P. 1997. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol in hypercholesterolemic adults: Results of a meta-analysis. *J. Nutr.* 127, 1973-1980.
- Perlman, B.B. 1990. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *The Lancet,* 335(8686), 416. doi: 10.1016/0140-6736(90)90256-5.

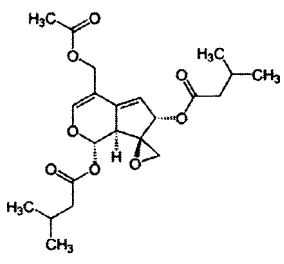
- Richter, W.O., Jacob, B.G., Schwandt, P. 1991. Interaction between fibre and lovastatin. *The Lancet.* 338(8768), 706. doi: 10.1016/0140-6736(91)91291-2.
- Riley, S.A., Tavares, I.A., Bishai, P.M., Bennett, A., Mani, V. 1991. Mesalazine release from coated tablets: effect of dietary fibre. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 32(2), 248-250. doi: 10.1111/j.1365-2125.1991.tb03891.x.
- Robinson, D.S., Benjamin, D.M., McCormack, J.J. 1971. Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12(3), 491-495. doi: 10.1002/cpt1971123491.
- Rodriguez-Morán, M., Guerrero-Romero, F., Lazcano- Burciaga, G. 1998. Lipid and glucose-lowering efficacy of *Plantago psyllium* in type II diabetes. *J. Diab. Comp.*, 12, 273-278. doi: 10.1016/s1056-8727(98)00003-8.
- Rùnsted, N., Göbel, E., Franzyk, H., Jensen, S.R., Olsen, C.E. 2000. Chemotaxonomy of *Plantago.* Iridoid glucosides and caffeoyl phenylethanoid glycosides. *Phytochem* 55, 337-348. doi: 10.1016/s0031-9422(00)00306-x.
- rxlist.com/psyllium/supplements.html
- Sartore, G., Reitano, R., Barison, A., Magnanini, P., Cosma, C., Burlina, S., Manzato, E., Fedele, D., Lapolla, A. 2009. The effects of psyllium on lipoproteins in type II diabetic patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 63(10), 1269-1271. doi: 10.1038/ejcn.2009.60.
- *Sierra, M., Garcia, J.J., Fernandez, N., Diez, M.J., Calle, A.P. 2002. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients. Eur. J. Clin. Nutr.* 56, 830-842.
- Toutoungi, M., Schulz, P., Widmer, J., Tissot, R. 1990. Probable interaction entre le psyllium et le lithium, *Therapie,* 45, 358-360.
- Tutel, B.1982. *Plantago* L., in: Davis, P.H. (ed). *Flora of Turkey and The East Aegean Islands.* Vol. 7, Edinburgh University Press, Edinburgh.
- worldflora.online: http://www.worldfloraonline.org
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.* 1999. World Health Organization, Vol. 1, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).
- Ziai, S.A., Larijani, B., Akhoondzadeh, S., Fakhrzadeh, H., Dastpak, A., Bandarian, F., Rezai, A., Badi, H.N., Emami, T. 2005. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. *J. Ethnopharmacol.* 102(2), 202-207. doi: 10.1016/j.jep.2005.06.042.

Kediotu

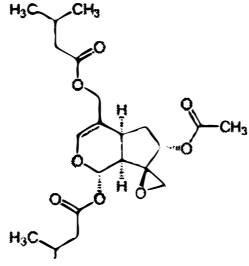
Valeriana officinalis L.

Kediotu (*Valeriana officinalis* L., Valerian), Valerianaceae familyasına kayıtlı tıbbi bir bitkidir. Avrupa, Asya, Kuzeydoğu Amerika ve Türkiye'de doğal olarak yetişmektedir. Bazı Avrupa ülkeleri ile Japonya ve A.B.D.'de kültürü yapılmaktadır (Varel, 2011). Bitkinin kök ve rizomları drog olarak kullanılır (Baytop, 2021; Demirezer *ve ark.*, 2019; Varel, 2011).

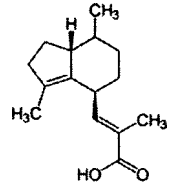
Köklerde iridoitler [valepotriyatlar (valtrat, izovaltrat, asevaltrat, didrovaltrat)], seskiterpenler [siklopentanoik karboksilik asitler (valerenik asit, hidroksivalerenik asit)], alkaloitler (valerianin, α-metilpirilketon), uçucu yağ [(monoterpenler-bornilasetat, kamfen, α-pinen); uçucu seskiterpenler (valerenal, valerianil, valerenol ve esterleri)], lignanlar, flavonoitler (flavon, hesperidin, linarin), steroller (β-sitosterol) ve polisakkaritler bulunur (Şekil 1) (Houghton, 1999; Varel, 2011).



Valerenik asit



Valtrat



Dihidrovaltrat

Şekil 1. Kediotu (*Valeriana officinalis* L.) köklerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Kökler, uykuya dalmayı kolaylaştırmak ve uykusuzluk nedeniyle ortaya çıkan gerginliklerde yatıştırıcı olarak kullanılır (Baderer *ve* Borbely, 1985; Leathwood *ve ark.*,1982; Zhou *ve ark.*, 2017). Bitkinin kök ve rizomları sinir sistemi yatıştırıcısı ve spazmolitik olarak geleneksel Çin tıbbında da kullanılmaktadır (Izzat *ve ark.*, 1998; Morazzoni *ve ark.*, 1995; Varel, 2011; Wagner *ve* Jurcic, 1979).

Kökler, çay (infüzyon) ve kuru ekstre halinde uykusuzluk, uyku apnesi gibi uyku problemlerinde yatmadan bir saat önce kullanılır. Çayı günde en fazla 3 kez kullanılabilir. Köklerden elde edilen uçucu yağdan da şeker üzerine damlatılmak suretiyle huzursuzluk ve uyku düzensizliklerinde yararlanılmaktadır (Demirezer *ve ark.,* 2021; 2022).

Kediotu ilaç formları, 2-4 haftadan daha uzun süre kullanılmamalıdır (Blumenthal *ve ark.*, 2000; Demirezer *ve ark.,* 2019; EMA, 2016). Kediotu ilaç şekilleri alındıktan sonra iki saate kadar araç veya makine kullanılması önerilmemektedir. Genellikle iyi tolere edilen bir bitki olmakla beraber yeterli ve iyi planlanmış klinik çalışmaların bulunmaması nedeniyle hamilelik ve emzirme döneminde kullanılması önerilmez. 12 yaşın altındaki çocuklarda da kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2019; EMA, 2016; WHO Monographs, 1999).

Valepotriyatlar ısıya dayanıksız bileşiklerdir. Köklerin kuruması sırasında dekompozisyonları sonucu oluşan bileşiklerden birisi olan izovalerik asit, kuru köklerin karakteristik kokusundan sorumludur. Uzun yıllardan beri sedatif, hipnotik ve anksiyolitik olarak kullanılan kediotu köklerinin (Strandell *ve ark.*, 2004; Wagner *ve ark.*, 1980) sinir sistemi üzerindeki yatıştırıcı etkisinin mekanizması tam bilinmemekle beraber, etkinin köklerdeki bileşikler ile $GABA_A$ (γ-Amino butirik asit tip A) ve benzodiazepin reseptörleri arasındaki ilişkiye bağlı olduğu bilinmektedir (Blake *ve ark.*, 2018). Köklerin sulu ekstresinde bulunan glutamin, GABA sentezini uyarır ve sinir uçlarından GABA salınımını artırarak GABA-erjik etki gösterir (Khom *ve ark.*, 2007; Santos *ve ark.*, 1994; Trauner *ve ark.*, 2008). Ekstrede bulunan valerenik asit, uykunun düzenlenmesinde önemli bir diğer endojen madde olan seratoninin (5-HT) agonistidir (Dietz *ve ark.*, 2005; Venner *ve ark.,* 2019; Volk *ve ark.*, 2010; Zmudzka *ve ark.*, 2018). Köklerin sulu ekstresi adenozin reseptörlerinin aktivasyonunu artırmak suretiyle anksiyeteye neden olur (Lachter *ve ark.*, 2007; Murphy *ve ark.*,2010). *Valeriana officinalis* ekstrelerinin ve valerenik asidin antikonvülzan etkisi zebra balıklarında (*Danio rerio*) fenitoin ve klonazepam ile birlikte incelenmiştir Bu çalışmada, valerenik asit yanında köklerin hem sulu ve hem de etanol ekstrelerinin klonazepam ile sinerjistik etkileşim gösterdiği saptanmıştır. Fenitoin ise sadece etanol ekstresi ile etkileşim göstermiştir. Ekstrelerin klonazepam ve fenitoinin antikonvülzan etkisini artırdığı ve epilepsi tedavisinde yararlanılabileceği tespit edilmiştir (Torres-Hernandez *ve ark.*,

2015). Yapılan bir *in vitro* çalışmada kediotu kök ekstresi, ana bileşenleri olan valerenik asit ve asetoksi valerenik asit ile valerenik asit içermeyen ekstrenin SH-SY5Y hücre hatlarında Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) ekspresyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. *Valeriana officinalis* ekstresi ve valerenik asitin BDNF ekspresyonu üzerinde etkili olduğu; valerenik asit içermeyen ekstrelerde ise etkinin tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (Gönülalan *ve ark.*, 2018). Ancak bu preklinik çalışma sonuçlarına göre köklerde bulunan valerenik asidin anksiyolitik ve antidepresan (dopaminerjik, noradrenerjik) etki gösterdiğinin belirtilmesi (Hendriks *ve ark.*, 1985; Hiller *ve* Zetler, 1996) yanında klinik çalışma sonuçları arasındaki tutarsızlıklar, daha fazla çift kör, randomize ve plasebo kontrollü klinik araştırmaların yapılmasının gerekli olduğunu göstermektedir. *Humulus* (Şerbetçiotu), *Passiflora* (Çarkıfelek) ve *Melissa* (Oğulotu) gibi çeşitli bitkisel ekstreler ile kediotu ekstrelerinin bir arada bulunduğu formülasyonlar da sedatif olarak kullanılmasına rağmen, müstahzarların etkileri klinik olarak açıklanmamıştır (Morin *ve ark.* 2005).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Kediotu köklerinden hazırlanan bitkisel ürünler, uyku düzensizliklerinde kullanılan sedatif ve hipnotik ilaçların oluşturduğu gündüz uyku hali ile bazı istenmeyen zihinsel durumlar nedeniyle halk arasında daha çok tercih edilmektedir. Ancak bu bitkisel ürünlerin bazı ilaçlarla birlikte kullanılmaları, karaciğerde sitokrom P450 izoenzimleri ile köklerdeki kimyasal bileşikler (özellikle valepotriyatlar) arasındaki etkileşimler sonucu, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişikliklerin meydana gelmesine ve istenmeyen bazı etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Ang-Lee *ve ark.*, 2001; Brazier *ve* Levine, 2003; Izzo *ve* Ernst, 2001).

Köklerin *in vitro* olarak CYP3A4 izoenzimini %88 oranında inhibe etmesine karşılık, CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimlerini çok az inhibe ettiği belirlenmiştir (Lefebre *ve ark.*, 2004). Diğer *in vitro* çalışmaların sonuçları da CYP3A4 izoenzimi üzerindeki inhibisyonu desteklemektedir (Budzinski *ve ark.*, 2000; Hellum *ve ark.*, 2007; Zhou *ve ark.*, 2003). Köklerin CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2C19 üzerinde zayıf inhibitor etkisinin bulunduğu; CYP2D6 izoenzimine ise etkisiz olduğu yine *in vitro* olarak tespit edilmiştir (Hellum *ve* Nilsen, 2007; Willamson *ve ark.*,

2019). 12 Sağlıklı gönüllü üzerinde CYP2D6 substratı olan dekstrometorfan ve CYP3A4 substratı olan alprazolam ile birlikte 14 gün süreyle, 500 mg kediotu ekstresi içeren tabletler (her bir tablet 5,51 mg valerenik asit içerir) günde 2 kez verilmek suretiyle bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada dekstrometorfanın dekstorfan metabolitine dönüşümündeki metabolizma oranının bitki ekstresi kullanıldıktan sonra belirgin bir değişikliğe uğramadığı, alprazolamın plazma doruk konsantrasyonunda bitki ekstresi kullanıldıktan sonra orta derecede bir artış görüldüğü belirtilmiştir. Ancak diğer farmakokinetik parametrelerde belirgin bir değişiklik görülmemesi, klinik olarak CYP2D6 ve CYP3A4'ün metabolizmasının etkilenmediğini ifade etmektedir (Donovan *ve ark.*, 2004). Diğer taraftan 12 sağlıklı gönüllüde yapılan bir başka çalışmada, deneklere 28 gün süre ile günde 3 defa 125 mg kök ekstresi (standardize olmayan) içeren tabletler ile CYP2D6 ve CYP1A2 substratı olan debrizokin birlikte verilmiş ve kediotu preparatının ilacın metabolizmasına etki etmediği görülmüştür. Aynı çalışmada kök ekstresinin CYP3A4 substratı olan midazolam ile CYP2E1 substratı olan kloroksazonun metabolizmalarını da etkilemediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, CYP1A2 subtratı olan kafeinin de farmakokinetiğinin değişmemiş olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçların tabletlerdeki valerenik asit miktarının düşük olmasından kaynaklanabileceği de belirtilmiştir (Gurley *ve ark.*, 2005). Diğer bir araştırmada valerenik asit, klorpromazin ve diazepam farelere intraperitonal olarak pentobarbitalden sonra verilmiştir. Valerenik asidin pentobarbitalin uyku süresini uzattığı görülmüş ve valerenik asidin pentobarbital gibi merkezi sinir sistemi depresanı aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Kediotu preparatları ile birlikte barbitüratların kullanılması sedasyonu artırmaktadır (Hendriks *ve ark.*, 1985). Aynı şekilde merkezi sinir sistemi depresanları (örn. benzodiazepinler) ile birlikte kediotu kullanılması da bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını ve dolayısıyla ilaçların etkisini artırmaktadır (Miller, 1998). Sıçanlarda, kediotu kökü ekstresi içeren ürünlerin CYP3A4 substratı olan haloperidol ile birlikte verilmesi durumunda, haloperidolün toksik metabolitinin miktarının arttığı ve oksidatif strese bağlı olarak karaciğer hasarı geliştiği görülmüştür (Dalla *ve ark.*, 2008). Kediotu preparatları ile yapılan 60 kadar klinik çalışma tekrar gözden geçirildiğinde; bunlar arasında 10 çalışmada uyku kalitesinin iyileştiği, 8 çalışmada anksiyetenin azaldığı belirlenmiştir (Bent *ve ark.*, 2006; Fern'andez-San-Mart'ın *ve ark.*, 2010; Shinjyo *ve ark.*, 2020; Stevinson *ve* Ernst, 2000; Taibi *ve ark.*, 2007).

Nöropsikiyatrik hastalıklarda kullanılan benzodiazepinlere göre yan etkilerinin az olması nedeniyle kediotu bitkisel ürünlerinin daha uzun sürelerde kullanılabileceği de tespit edilmiştir (Krystal *ve* Ressler, 2001). Yapılan klinik çalışmalar arasındaki görülen çelişkili sonuçlar, araştırmalarda kullanılan kediotu köklerinden hazırlanan formülasyonların kalite kontrolü ve dozları ile ilgili problemlerin bulunduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle köklerde bulunan bazı sekonder metabolitlerin dayanıksız yapılarına bağlı olarak preparatların kalite kontrol işlemlerinin, standardizasyonlarının ve raf ömürlerinin tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu çelişkili sonuçların standardize bitki ekstrelerinin ve raf ömürlerinin göz önünde bulundurulduğu formülasyonların kullanıldığı çift kör, plasebo kontrollü ve iyi planlanmış klinik çalışmalarla açıklanması gerekmektedir.

Kediotu preparatlarında bulunan bileşiklerin ilaç taşıyıcı proteinlerden P-glikoprotein (P-gp) aktivitesini *in vitro* olarak insan Caco-2 hücrelerinde orta derecede inhibe ettiği belirtilmiş olmasına karşılık (Hellum *ve* Nilsen, 2008; Lefebre *ve ark.*, 2004; Willamson *ve ark.*, 2019; Zhou *ve ark.*, 2004) *in vivo* çalışmalarda bu etkileşimin daha az olduğu tespit edilmiştir (Perloff *ve ark.*, 1999). Bu sonuçların da iyi planlanmış klinik araştırmalarla kanıtlanması uygun olacaktır.

Kediotu preparatları ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kediotu (*Valeriana officinalis*) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU** (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			
Morfin	Aditif etkileşim	Uyuklama, sedasyon, yaşlı hastalarda halüsinasyonlar	drugs.com

Tramadol	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Difenhidramin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Klorfeniramin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Levosetirizin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Setirizin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Burun Tıkanıklığı Giderici İlaçlar (Topikal Dekonjestanlar)			
Azelastin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com

Fluoksetin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
İmipramin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com
Ketiapin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com
Klomipramin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com
Maprotilin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com
Paroksetin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com

Sertralin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com
Sitalopram	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com
Trazodon	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma, kas yorgunluğu, ellerde titreme	drugs.com
Genel Anestezik İlaçlar			
Alfentanil	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Fentanil	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Ketamin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	Aditif etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	Donovan *ve ark.*, 2004;

Diazepam	Aditif etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	Hendricks *ve ark.*, 1985; Miller, 1998
Klordiazepoksit	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Lorazepam	Aditif etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	Carrasco *ve ark.*, 2009; Hendricks *ve ark.*, 1985; Miller, 1998
Parkinson İlaçları			
Apomorfin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Levodopa	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Haloperidol	Aditif etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	Dalla *ve ark.*,2008
Klorpromazin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Lityum	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com

Olanzapin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Risperidon	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Gabapentin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Karbamazepin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Klonazepam	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Lamotrigin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Pregabalin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com

Primidon	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Topiramat	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Valproik asit	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Melatonin	Sinerjistik etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları/Prolaktin İnhibitörleri			
Bromokriptin	Aditif etkileşim	Uyuşukluk, dengesizlik, zihin bulanıklığı ve sersemlik hissinde artma	drugs.com

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

SONUÇ

Kediotu ürünleri uzun yıllardan beri uyku düzensizliklerinde kullanılmaktadır. Özellikle kaliteli bir uykunun önemli olduğu yüksek tansiyon, kardiyovasküler ve tip 2 diyabet gibi bazı metabolik hastalıklarda ve demansta yararlanılan GABA reseptör agonistleri, antidepresanlar ve antihistaminiklerin uzun süre kullanılmaları sırasında çeşitli yan etkilerinin (gündüz uyku hali, zihin bulanıklığı gibi) görülmesi nedeniyle kediotu preparatlarını içeren formülasyonların tercih edilmesi giderek artmaktadır (de Almondes *ve ark.*, 2006; WHO, 1999).

Ancak kediotu ürünleri, merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki sedasyon ve uykuya yönelmeyi artırıcı etkilerine bağlı olarak eş zamanlı olarak kullanılan sedatif, hipnotik, anksiyolitik ve antidepresan ilaçların etkinliğini ve istenmeyen etkilerini de artırmaktadır. Kediotu ürünlerinde bulunan kimyasal bileşikler ağırlıklı olarak ilaçlar ile sinerjistik/aditif veya antagonistik etkilerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Köklerde bulunan valerenik asidin MSS depresanı olması nedeniyle pentobarbital, klorpromazin ve diazepam gibi ilaçların uyku süresini uzatması nedeni ile birlikte kullanılmalarında dikkatli olunmalıdır (Hendriks *ve ark.*, 1985; Miller, 1998).

In vitro çalışma sonuçlarına ait olan yukarıdaki veriler iyi planlanmış, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmalarla kanıtlandıktan sonra kediotu preparatlarının güvenli bir şekilde tüketilmesi mümkün olabilecektir. Köklerde bulunan bazı sekonder metabolitlerin dayanıksız yapıları nedeniyle, kullanılacak kediotu preparatlarının standardize edilmiş olması ve raf ömürlerinin de göz önünde bulundurulması gereklidir.

Kaynaklar

- Ang-Lee, M.K., Moss, J., Yuan, C. 2001. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA,* 286, 208-216.
- Balderer, G., Borbely, A. 1985. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacol.* 87, 406-409.
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Bent, S., Padula, A., Moore, D., Patterson, M., Mehling, W. 2006. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 119(12), 1005-1012.
- Blake, M., Trinder, J., Allen, N. 2018. Mechanisms underlying the association between insomnia, anxiety, and depression in adolescence: implications for behavioral sleep interventions. *Clin. Psychol. Rev.* 63, 25-40. doi: 10.1016/j.cpr.2018.05.006.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann, J. (Eds.). 2000. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs,* American Botanical Council, Integrative Medicine Communications, Newton. (ISBN: 978-0967077214).
- Brazier, N.C., Levine, M.A.H. 2003. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: A compendium for health care professionals. *Am. J. Ther.* 10, 163-169.
- Budzinski, J.W., Foster, B.C., Vandenhoek, S., Arnason, J.T. 2000. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomed.* 7, 273-282.
- Carrasco, M.C., Vallejo, J.R., Pardo-de-Santayana, M., Peral, D., Martín, M.Á., Altimiras, J. 2009. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora*

incarnata L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother. Res.*, 23(12), 1795-1796.

- Dalla Corte, C.L., Fachinetto, R., Colle, D., Pereira, R.P., Avila, D.S., Villarinho, J.G., Wagner, C., Pereira, M.E., Nogueira, C.W., Soares, F.A., Rocha, J.B. 2008. Potentially adverse interactions between haloperidol and valerian. *Food Chem. Toxicol.* 46, 2369-2375. doi: 10.1016/j.fct.2008.03.019.
- de Almondes, K., Costa, M., Malloy-Diniz, L., Diniz, B. 2016. Insomnia and risk of dementia in older adults: systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 77, 109-115. doi: 10.1016/j.jpsychires.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 2. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6257685153).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2022. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma ve Uykusuzluk,* Cilt 4, Hayykitap, İstanbul. (ISBN:978-625-8222-07-4).
- Dietz, B., Mahady, G., Pauli, G., Farnsworth, N. 2005. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT5a receptor *in vitro. Brain Res. Mol. Brain Res.* 138(2), 191-197.
- Donovan, J.L., DeVane, L., Chavin, K.D., Wang, J.S., Gibson, B., Gefroh, H.A., Markowitz, J.S. 2004. Multiple night-time doses of Valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metabol. Dispos.* 32(12), 1333-1336. doi:/10.1124/dmd.104.001164.
- drugs.com/drug-interactions/valerian-index.html.
- EMA Monographs. 2016. EMA/HMPC/150848/2015, European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix.
- Fern´andez-San-Mart´ın, M.I., Masa-Font, R., Palacios-Soler, L., Sancho-G´omez, P., Calb´o-Caldentey, C., Flores-Mateo, G. 2010. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med.* 11(6), 505-511. doi:10. 1016/j.sleep.2009.12.009.
- Gönülalan, E.M., Bayazeid, O., Yalçın, F.N., Demirezer, L.Ö. 2018. The roles of valerenic acid on BDNF expression in the SH-SY5Y cell, *Saudi Pharm. J.* 26, 960-964 doi:org/10.1016/j.jsps.2018.05.005, 2018.
- Gurley, B. J., Gardner, S. F., Hubbard, M. A., Williams, D. K., Gentry, W. B., Khan, I. A., Shah, A. 2005. *In vivo* effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin. Pharmacol. Therap. 77*(5), 415-426. doi: 10.1016/j.clpt.2005.01.009.
- Hellum, B.H., Hu, Z., Nilsen, O.G. 2007. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 100, 23-30. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00011.x.

- Hellum, B.H., Nilsen, O.G. 2007. The *in vitro* inhibitory potential of trade herbal products on human CYP2D6-mediated metabolism and the influence of ethanol. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 101, 350-358. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00121.x
- Hellum, B.H., Nilsen, O.G. 2008. *In vitro* inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 102, 466-475. doi: 10.1111/j.1742-7843.2008.00227.x
- Hendriks, H., Bos, R., Woerdenbag, H.J., Koster, A.S. 1985. Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. *Planta Med.* 51(1), 28-31. doi: 10.1055/s-2007-969384.
- Hiller, K.-O., Zetler, G. 1996. Neuropharmacological studies on ethanol extracts of *V. officinalis*: Behavioural and anticonvulsant properties, *Phytother. Res.* 10, 145-151.
- Houghton, P. 1999. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J. Pharm. Pharmacol.* 51(5), 505-512.
- Izzat, M.B., Yim, A.P., El-Zufari, M.H. 1998. A taste of Chinese medicine. *Ann. Thorac. Surg.* 66, 941-942.
- Izzo, A.A., Ernst, E. 2001. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs,* 61, 2163-2175.
- Khom, S., Baburin, I., Timin, E., Hohaus, A., Trauner, G., Kopp, B., Hering, S.V. 2007. Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacol.* 53(1), 178-187. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.018.
- Krystal, A.D., Ressler, I. 2001. The use of valerian in neuropsychiatry. *CNS Spectr.* 6, 841-847. doi: 10.1017/s1092852900001668.
- Lacher, S., Mayer, R., Sichardt, K., Nieber, K., Müller, C. 2007. Interaction of valerian extracts of different polarity with adenosine receptors: identification of isovaltrate as an inverse agonist at A1 receptors. *Biochem. Pharmacol.* 73(2), 248-258. doi: 10. 1016/j.bcp.2006.09.029.
- Leathwood, P.D., Chauffard, F., Heck, E., Munozbox, R. 1982. Aqueous extract of valerian root improves sleep quality in man. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17, 65-71.
- Lefebvre, T., Foster, B. C., Drouin, C. E., Krantis, A., Livesey, J. F., Jordan, S. A. 2004. *In vitro* activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J. Pharm. Pharm. Sci. 7*(2), 265-273.
- Miller, L.G. 1998. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 158(20), 2200-2211. doi: 10.1001/archinte.158.20.2200.
- Morazzoni, P., Bombardelli, E. 1995. *Valeriana officinalis*: Traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia,* 66, 99-112.
- Morin, C.M., Koetter, U., Bastien, C., Ware, J.C., Wooten, V. 2005. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep,* 28(11), 1465-1471. doi: 10.1093/sleep/28.11.1465.
- Murphy, K., Kubin, Z., Shepherd, J., Ettinger, R. 2010. *Valeriana officinalis*

root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomed.* 17(8-9), 674-678. doi: 10.1016/j.phymed. 2009.10.020.

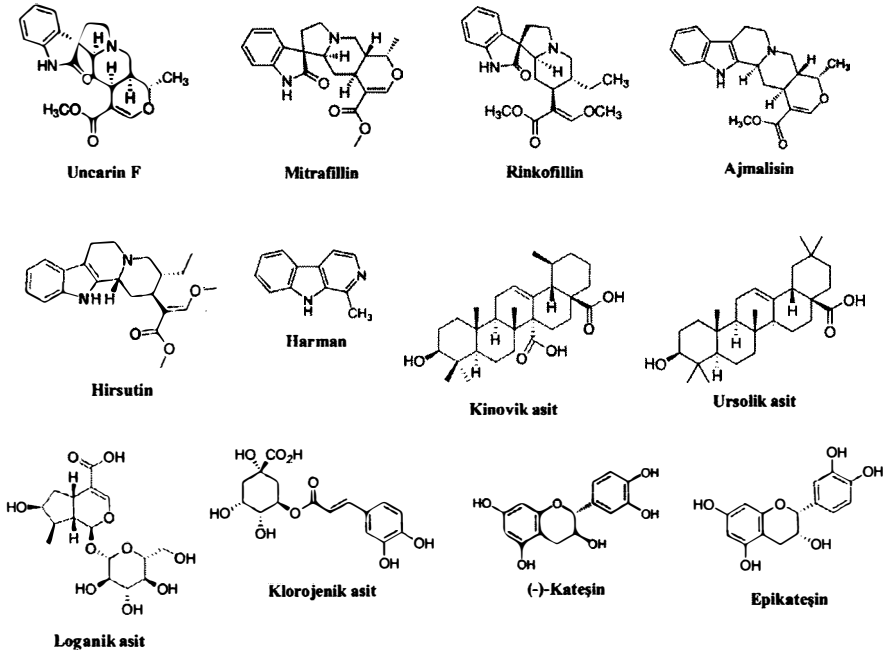
- Perloff, M.D., von Moltke, L.L., Cotreau, M.M., Greenblatt, D.J. 1999. Unchanged cytochrome P450 3A (CYP3A) expression and metabolism of midazolam, triazolam, and dexamethasone in mdr(-/-) mouse liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 57(11), 1227-1232. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00054-4.
- Santos, M.S., Ferreira, F., Faro, C., Pires, E., Carvalho, A.P., Cunha, A.P., Macedo, T. 1994. The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [3H]GABA release in synaptosomes. *Planta Med.* 60(5), 475-476. doi: 10.1055/s-2006-959538.
- Shinjyo, N., Waddell, G., Green, J. 2020. Valerian root in treating sleep problems and associated disorders-A systematic review and meta-analysis. *J. Evid.- Based Integr. Med.* 25, 2515690X20967323. doi: 10.1177/2515690X20967323.
- Stevinson, C., Ernst, E. 2000. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med.* 1, 91-99. doi: 10.1016/s1389-9457(99)00015-5.
- Strandell, J., Neil, A., Carlin, G. 2004. An approach to the *in vitro* evaluation of potential for cytochrome P450 enzyme inhibition from herbals and other natural remedies. *Phytomed.* 11, 98-104. doi: 10.1078/0944-7113-00379.
- Taibi, D.M., Landis, C.A., Petry, H., Vitiello, M.V. 2007. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med. Rev.* 11(3), 209-230. doi: 10.1016/j.smrv.2007.03.002.
- Torres-Hernández, B.A., Del Valle-Mojica, L.M., Ortíz, J.G. 2015. Valerenic acid and *Valeriana officinalis* extracts delay onset of pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizures in adult *Danio rerio* (Zebrafish). *BMC Complement Altern. Med.* 15, 228. doi: 10.1186/s12906-015-0731-3.
- Trauner, G., Khom, S., Baburin, I., Benedek, B., Hering, S., Kopp, B. 2008. Modulation of GABA(A) receptors by valerian extracts is related to the content of valerenic acid. *Planta Med.* 74(1), 19-24.
- Varel, M. 2011. *Valeriana officinalis,* Kediotu, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "*FFD Monografları- Tedavide Kullanılan Bitkiler*", MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Venner, A., Broadhurst, R.Y., Sohn, L.T., Todd, W.D., Fuller, P.M. 2019. Selective activation of serotoninergic dorsal raphe neurons facilitates sleep through anxiolysis. *Sleep,* 43(2) 1-12 doi: 10.1093/sleep/zsz231
- Volk, B., Nagy, B., Vas, S., Kostyalik, D., Simig, G., Bagdy, G. 2010. Medicinal chemistry of 5-HT5A receptor ligands: a receptor subtype with unique therapeutical potential. *Curr. Top Med. Chem.* 10(5), 554-578.
- Wagner, H., Jurcic, K. 1979. On the spasmolytic activity of valerian extracts. *Planta Med.* 37, 84-89.
- Wagner, H., Jurcic, K., Schaette, R. 1980. Comparative studies on the sedative action of *valerian* extracts, valepotriates and their degradation products. *Planta Med.*, 37, 358-362.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, 1999. World Health Organization, Vol. 1, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).

- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).
- Zhou, S., Gao, Y., Jiang, W., Huang, M., Xu, A., Paxton, J.W. 2003. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab. Rev.* 35, 35-98.
- Zhou, E., Gardiner, P., Bertisch, S. 2017. Integrative medicine for insomnia. *Med. Clin. North Am.* 101(5), 865-879. doi: 10.1016/j. mcna.2017.04.005.
- Zhou, S., Lim, L.Y.., Chowbay, B. 2004. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.* 36, 57-104.Zmudzka, E., Sałaciak, K., Sapa, J., Pytka, K. 2018. Serotonin receptors in depression and anxiety: insights from animal studies. *Life Sci.* 210, 106-124. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.050.

Kedipençesi
Uncaria tomentosa DC.

Kedipençesi (*Uncaria tomentosa* DC; Cat's claw) bitkisi, Rubiaceae familyasına kayıtlı bir tıbbi bitkidir. Genel olarak Orta ve Güney Amerika kıtasında (Amazon ormanlarında) yetişir. Ülkemizde kedipençesi adıyla tanınır. Bazı yörelerde kedi tırnağı olarak da bilinmektedir. Bitkinin kök kabukları kurutulduktan sonra drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Şöhretoğlu, 2017). Bazı kaynaklarda *Uncaria guianensis* J.F. Gmel. türünün kök kabuklarının da drog olarak kullanıldığı kayıtlıdır (Low Dog, 2008; Williamson *ve ark.*, 2009).

Bitkinin kök kabuklarında oksiindol alkaloitleri (uncarin F, mitrafillin, pteropodin, spekiofillin, rinkofillin, izorinkofillin, izomitrafillin, izopteropodin, rotundifolin vd.), indol alkaloitleri (ajmalisin, hirsutin, hirsutein, izoajmalisin, harman, akuamigin, tetrahidroalstonin, dolikantozit vd.), triterpenler (kinovik asit ve esterleri, ursolik asit, oleanolik asit vd.), iridoitler (7-deoksiloganik asit, loganik asit vd.), flavonoitler (apigenin, luteolin, kemferol, kersetin, rutin, artokamin vd.), flavan-3-oller (kateşin, epikateşin), prosiyanidinler, fenolik asitler (klorojenik asit, siringik asit, gallik asit, vanilik asit *vd.*) ile fitosteroller (stigmasterol, kampesterol, β-sitosterol) bulunur (Blanck *ve ark.,* 2022; Şöhretoğlu, 2017; Williamson *ve ark.*, 2009) (Şekil 1).



Şekil 1. Kedipençesi (*Uncaria tomentosa* DC.) köklerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin kökleri genel olarak bağışıklık sistemini uyarmak ve antiviral etkisinden yararlanmak amacıyla kullanılır. Ayrıca romatizma, âdet düzensizlikleri, ateş, astım, gastrik ülser, üriner sistem enfeksiyonları, dizanteri ve kanser tedavisinde kullanıldığı; köklerinin antiplatelet ve antihipertansif etkiler gösterdiği ve doğum kontrolünde yararlanıldığı da kayıtlıdır (Chauhan *ve ark.*, 2015; Demirezer *ve ark.*, 2022; Dog, 2008; Izzo, 2012; Şöhretoğlu, 2017; Williamson *ve ark.*, 2009). Bitkinin kök kabuklarından hazırlanan dekoksiyonlar haricen yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır (Şöhretoğlu, 2017).

Kedipençesi bitkisinin kökleri dahilen çay (dekoksiyon) veya tozunu içeren ilaç şekilleri (kapsül) şeklinde kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Uygun dozlarda hazırlanan kedipençesi ürünlerinin dahilen kullanıldığı ilk 1-2 haftada kabızlık veya ishal görülebilir. Bir vakada ise böbrek yetmezliği görülmüştür. Otoimmün rahatsızlığı olanlarda veya organ nakli yapılmış kişilerde (kemik iliği nakli dahil) kullanılmamalıdır. (Demirezer *ve ark*, 2022; Şöhretoğlu, 2017).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Kedipençesi ekstrelerinin sitokrom P450 izoenzimleri üzerindeki etkilerinin incelendiği *in vitro* çalışmalarda, CYP3A4 üzerinde oldukça yüksek inhibitör etki gösterdiği (Budzinski *ve ark.*, 2000; Foster *ve ark.*, 2003; Weiss, 2019) ancak CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19 üzerindeki inhibitör etkisinin çok düşük düzeyde kaldığı görülmüştür (Foster *ve ark.*, 2003; Weiss, 2019). CYP2J2 izoenzimini ise indüklediği *in vitro* olarak gösterilmiştir (Weiss, 2019).

HIV pozitif tanısı nedeniyle tedavisi süresince CYP3A4 substratı olan proteaz inhibitörü ilaçlar (atazanavir, ritonavir ve sakinavir) verilen ve bu sürede kedipençesi ürünü de kullanan bir siroz hastasında karaciğer nakli yapıldıktan sonra HIV ilaçlarının serum düzeylerinin (C_{min}) çok yükseldiği görülmüştür. Bu sonuç CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle ilaçların metabolizasyonunun engellendiği şeklinde yorumlanmıştır. Hasta, kedipençesi kullanımını kestikten bir süre sonra ilaçların serum düzeyleri normale dönmüştür (Galera *ve ark.*, 2008).

Kedipençesi taşıyan bir müstahzar ile *in vitro* olarak yapılan bir çalışmada, UGT1A31 ve UGT1A9 enzimlerinin ekspresyonlarını anlamlı düzeyde indüklediği görülmüştür (Weiss, 2019).

Yukarıdaki vaka raporunda yer alan bulgu ve *in vitro* olarak yapılan çalışmaların sonuçları klinik çalışmalar ile desteklenmedikleri için bulguların klinik açıdan anlamlı olup olmadıkları bilinmemektedir.

Kedipençesi bitkisinin ekstresini taşıyan bir preparatın P-glikoprotein (P-gp) üzerinde etkisinin olmadığı; organik anyon taşıyıcı polipeptitlerden OATP1B1 ve OATP1B3 peptitlerini zayıf düzeyde inhibe ettiği *in vitro* olarak gösterilmiştir (Weiss, 2019). Aynı çalışmada, bitkisel ürünün çoklu ilaç direnci-ilişkili protein-2 (MRP2) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) üzerinde de herhangi bir etkisi gözlenmemiştir (Weiss, 2019).

Bu konuda klinik olarak yapılmış bir çalışma olmadığından, yukarıdaki sonuçların da klinik açıdan anlamlı olup olmadıkları bilinmemektedir.

Kedipençesi ekstrelerini taşıyan müstahzarlar ile ilaçlar arasındaki etkileşimler konusunda yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar kısıtlı olup, klinik çalışmalarda da vaka sayısı oldukça azdır. Bitkinin taşıdığı alkaloitlerden izorinkofilin ile sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda bileşiğin hipertansif ve normotansif hayvanlarda hem kan basıncını hem de kalp atım hızını düşürdüğü belirlenmiştir (Shi *ve ark.*,

1989). Kedipençesi müstahzarlarının da antihipertansif etki gösterdiği göz önüne alındığında, kök müstahzarlarının tansiyon ilaçları ile birlikte kullanılması durumunda beklenenden daha fazla tansiyon düşüklüğü yaşanabileceği öngörülmüştür (Williamson *ve ark.*, 2009).

Sıçanlar (Jin *ve ark.*, 1991) ve tavşanlar (Chen *ve ark.*, 1992) üzerinde yapılan çalışmalarda, bitkinin taşıdığı alkaloitlerden rinkofillinin antiplatelet etkiyi ve venöz trombozisi oldukça yüksek oranlarda inhibe ettiği görülmüştür. Araştırmacılar, ortaya çıkan bu sonucun trombosit membranlarından araşidonik asit salımının ve diğer salım ürünlerinin baskılanmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu sonuçlara dayanılarak, kedipençesi ile kan sulandırıcı (antiplatelet/antikoagülan) ilaçların birlikte kullanılması sonucunda kanama riskinde artış olabileceği düşünülmüştür (Williamson *ve ark.*, 2009).

Kedipençesi ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kedipençesi (*Uncaria tomentosa* DC.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Klortalidon	Aditif etkileşim	Kan basıncında düşüş, halsizlik, baş ağrısı görülebilir	Gelatti *ve ark.*, 2016
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Hidroksiklorokin[4]	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Romatiod artrit hastalarında yapılan çalışma) (Çalışmada tetrasiklik oksiindol alkaloitlerinden arındırılmış ekstre kullanılmış)	-	Mur *ve ark.*, 2002

Sülfasalazin[5]	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Romatiod artrit hastalarında yapılan çalışma) (Çalışmada tetrasiklik oksiindol alkaloitlerinden arındırılmış ekstre kullanılmış)	-	Mur *ve ark.*, 2002
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Diazepam	Belirtilmemiş (Sıçanlarda yapılan çalışma. Bitki ekstresi 7,14 mg/kg ve 3,54 mg/kg dozlarda denenmiş)	Motor aktivitede artış (Her iki dozda) Kas gevşemesi etkisinde azalış (Yüksek dozda)	Quílez *ve ark.*, 2012
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antikoagulan/Antiplatelet İlaçlar)			
Antiplatelet ilaçlar (Aspirin, klopidogrel ve diğer ilaçlar)	Aditif etkileşim (Sıçanlarda ve tavşanlarda rinkofillin ile yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanılarak varılan öngörü)	Kanama riskinde artış (Rinkofillin taşıyan kedipençesi ekstrelerinde gözlenebilecek sonuç) (Hastaların bu konuda uyarılması uygun olur)	Williamson *ve ark.*, 2009
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Atazanavir	İlacın kandaki düzeyi (C_{min}) artar (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu) (Vaka raporu)	İlacın doz aşımında gözlenmesi beklenen belirtiler görülmemiştir	Galera *ve ark.*, 2008
Ritonavir	İlacın kandaki düzeyi (C_{min}) artar (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu) (Vaka raporu)	İlacın doz aşımında gözlenmesi beklenen belirtiler görülmemiştir	Galera *ve ark.*, 2008

Sakinavir	İlacın kandaki düzeyi (C_{min}) artar (Muhtemel CYP3A4 inhibisyonu) (Vaka raporu)	İlacın doz aşımında gözlenmesi beklenen belirtiler görülmemiştir	Galera *ve ark.*, 2008
Tansiyon İlaçları (Antihipertansif İlaçlar/Yüksek Tansiyon İlaçları)			
Tansiyon ilaçları (İlaç adı belirtilmemiş)	Aditif etkileşim	Kan basıncında düşüşte artış görülebilir (İzorinkofillin taşıyan ekstrelerde gözlenebilecek sonuç) (Hastaların bu konuda uyarılması uygun olur)	Shi *ve ark.*, 1989

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve kedipençesi ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *Hidroksiklorokin: Belirli sıtma türlerinin önlenmesi ve tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Antimalaryal etkilerinin yanı sıra romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi bazı romatizmal hastalıkların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.*

[5] *Sülfasalazin: Hem iltihaplı bağırsak hastalıklarının hem de romatoit artrit ve ankilozan spondilit gibi bazı iltihaplı romatizmaların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.*

SONUÇ

Kedipençesi bitkisinin kökleri, bağışıklık sistemini uyarıcı ve antiviral drog olarak kullanılır. Ayrıca romatizma, âdet dönemi düzensizliği, ateş, astım, mide ülseri, idrar yolları enfeksiyonları, dizanteri ve kanser tedavisi gibi durumlarda da kullanılmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Şöhretoğlu, 2017; Williamson *ve ark.*, 2009). Kök kabuklarından hazırlanan dekoksiyonlardan haricen yara iyileştirici olarak yararlanılır (Şöhretoğlu, 2017).

Köklerden çay (dekoksiyon) veya ilaç formları şeklinde yararlanılır. Kullanımının ilk dönemlerinde hafif bir kabızlık görülebilir. Bağışıklık sistemini etkilediği için otoimmün sistem rahatsızlıkları olan kişilerde ve organ nakli yapılmış hastalarda kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Kedipençesi kök ekstrelerinin vücuttaki farmakokinetik parametreleri değiştirdiğine ilişkin çalışmalar bulunmamaktadır. *In vivo* çalışmalarda kedipençesi köklerindeki alkaloitlerden izorinkofillin'in (oksiindol alkaloiti) tansiyon düşürücü etki gösterdiği ve kedipençesinin de yüksek tansiyona karşı kullanıldığı göz önüne alındığında, bitkinin tansiyon düşürücü ilaçlarla birlikte kullanılması sonucunda tansiyonda beklenmedik düşüşler oluşabileceği öngörülmüştür (Shi *ve ark.*, 1989). Ancak bazı kedipençesi müstahzarları bu bileşiği içermeyecek şekilde standardize edilmektedir. Bu nedenle tüm kedipençesi ürünlerinin antihipertansif ilaçlarla etkileşime girmesi söz konusu olmayabilir.

Köklerdeki rinkofillinin (oksiindol alkaloiti) platelet agregasyonunu ve damarlarda trombozisi doza bağlı olarak inhibe etmesi kedipençesinin antiplatelet etki gösterdiğine işaret etmektedir (Williamson, 2006). Bu nedenle kedipençesi ürünlerinin kan sulandırıcı ve pıhtılaşma önleyici/çözücü (antikoagulan ve antiplatelet) ilaçlarla birlikte kullanımının kanama riskini artırabileceği göz ardı edilmemelidir.

Kedipençesi müstahzarlarının antiromatizmal ilaçlar (hidroksiklorokin ve sülfasalazin) ile birlikte kullanıldığında herhangi bir etkileşim görülmediği kayıtlıdır. Ancak bu çalışmada (Mur *ve ark.*, 2002) kullanılan müstahzar oksiindol alkaloitleri taşımadığından, farklı içerik profiline sahip müstahzarlar ile nasıl bir sonucun ortaya çıkacağı bilinmemektedir.

Kedipençesi, HIV tedavisi için kullanılan proteaz inhibitörlerinin (atazanavir, ritonavir ve sakinavir) kandaki düzeylerini artırmaktadır. Ancak bu sonucun alındığı vakada, ilginç bir şekilde hastada herhangi bir ilaç toksisitesi görülmemiştir (Galera *ve ark.*, 2008). Bu nedenle kedipençesi ile proteaz inhibitörleri arasındaki etkileşimin sonuçlarını yorumlayabilmek için kapsamlı klinik çalışmalara gerek vardır.

Kedipençesi ile diazepam arasında görülen etkileşimde kedipençesinin kas gevşetici aktivitede orta derecede bir azalma sağlaması, drog'un benzodiazepin türevleri ile tedavi edilen kas-iskelet sistemi patolojilerinde antienflamatuvar aktiviteyi artırabileceği ve böylece ilaç dozunun azaltılarak hastaların antidepresan aktivite gösteren diazepam ve benzeri ilaçlara bağlı yoksunluk belirtilerinden kaçınmalarının mümkün olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Quílez *ve ark.*, 2012). Ancak bu konuda da kapsamlı klinik çalışmalara gerek vardır.

Literatürde kedipençesinin ilaçlarla etkileşimleri konusunda oldukça sınırlı sayıda *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile bazı vaka bildirimleri bulun-

maktadır. Bu durum bitki ile ilaçlar arasındaki etkileşimler konusunda ayrıntılı ve kesin bir yorum yapmayı güçleştirmektedir. Araştırmalarda varılan sonuçlar klinik bulgulardan çok kuramsal değerlendirmeler şeklinde sunulmuştur. Öte yandan bitkilerle yapılan çalışmalarda zaman zaman *in vitro* ve *in vivo* deneyler ile elde edilen sonuçların klinik çalışmalarda doğrulanamadığı ve klinik açıdan anlamlı bulunmadığı da görülmektedir. Bu nedenle kedipençesi ile yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda ulaşılan sonuçların klinik açıdan değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca bazı kedipençesi müstahzarlarının standardize olduğu, bazılarının ise standardize olmadığı görülmektedir. Bütün bu değerlendirmeler göz önüne alındığında gerek hastaların ve gerekse sağlık uzmanlarının bu konuda dikkatli olmaları; hekim ve eczacıların CYP3A4 substratı olan ilaçlar ve özellikle de terapötik indeksi dar ilaçlarla (antihipertansifler, antikoagulanlar vd.) birlikte kedipençesi ürünlerini kullanan hastalarını bilgilendirmeleri ve yakından izlemeleri yerinde olacaktır.

Kaynaklar

- Budzinski, J.W., Foster, B.C., Vandenhoek, S., Arnason, J.T. 2000. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomed.* 7, 273-282.
- Chauhan, R., Singh, V., Bajaj, H., Chauhan, S.B. 2015. Cat's claw: A miracle herb from the rain forest of Peru. *Indan J. Drugs,* 3(4), 96-101.
- Chen, C.-X., Jin, R.-M., Li Y.-K., Zhong, J., Yue, L., Chen, S.C., Zhou, J.Y. 1992. Inhibitory effect of rhynchophylline on platelet aggregation and thrombosis. *Acta Pharmacol. Sin.* 13, 126-130.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Dog, T.L. 2008. Botanicals in the management of pain, in: Audette, J.F., Bailey, A. (Eds.). *Integrative Pain Medicine, The Science and Practice of Complementary and Alternative Medicine in Pain Management*, Humana Press, Totowa, NJ. (ISBN: 978-1588297860).
- Foster, B.C., Vandenhoek, S., Hana, J., Krantis, A., Akhtar, M.H., Bryan, M., Budzinski, J.W., Ramputh, A., Arnason, J.T. 2003. *In vitro* inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomed.* 10, 334-342.
- Galera, R.M.L., Pascuet, E.R., Mur, J.I.E., Ronsano, J.B.M., Giménez, J.C.J. 2008. Interaction between cat's claw and protease inhibitors atazanavir, ritonavir and saquinavir, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64, 1235-1236.
- Gelatti, G.T., Oliviera, K.R.D., Colet, C.D.F. 2016. Potential drug interactions in relation with the use, medicine plants and herbal in premenopausal women period. *Rev. Pesqui. Cuid. Fundam.* 8(2), 4328-4346.

- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med. Princ. Prac.* 21, 404-428.
- Jin, R.M., Chen, C.X., Li, Y.K., Xu, P.K. 1991. Effect of rhynchophylline on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Acta Pharmacol. Sin.* 26, 246-249.
- Mur, E., Hartig, F., Eibl, G., Schirmer, M. 2002. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 29, 678-681.
- Quílez, A.M., Saenz, M.T., García, M.D. 2012. *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. and *Eucalyptus globulus* Labill. interactions when administered with diazepam. *Phytother. Res.* 26, 458-461.
- Shi, J.-S., Liu, G.-X., W.U. Qin, Zhang, W., Huang, X.-N., 1989. Hypotensive and hemodynamic effects of isorhynchophylline in conscious rats and anaesthetised dogs. *Chin J. Pharmacol. Toxicol.* 3, 205-210.
- Şöhretoğlu, D. 2017. *Uncaria tomentosa* - Kedipençesi, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Weiss, J. 2019. Herb-drug interaction potential of anti-borreliae effective extracts from *Uncaria tomentosa* (Samento) and *Otoba parvifolia* (Banderol) assessed *in vitro*. *Molecules*, 24, 137-148.
- Williamson, E.M. 2006. Interactions between herbal and conventional medicines: The role of cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein. *Pharmacol.* 2, 200-205.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).

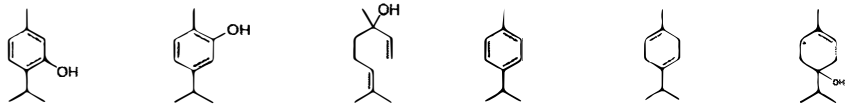
Kekik
Thymus L. türleri

Kekik (*Thymus* L. türleri; Thyme), Lamiaceae familyasına ait aromatik bitkilerdir. Yabani olarak yetişen çok sayıda türü bulunmaktadır. Dünyanın birçok bölgesinde yayılmakla birlikte çoğunluğu Akdeniz bölgesi için endemiktir.

Türkiye'de kayıtlı 42 *Thymus* türü bulunmakla birlikte, Avrupa'da yetişen ve tıbbi amaçlarla kullanılan *Thymus vulgaris*, *T. zygis* L. (İspanyol kekiği) ve *T. serpyllum* L. türleri Türkiye florasında mevcut değildir. *Thymus* türleri esas olarak uçucu yağ taşır ve bu uçucu yağın ana bileşinleri timol ve karvakrol bileşikleridir. Bu nedenle uçucu yağında ana bileşik olarak karvakrol ve timol içeren Lamiaceae familyasından *Origanum*, *Thymbra*, *Satureja* ve *Coridathymus* gibi farklı cinslere ait türler de, koku ve tatlarının benzer olmasından dolayı ülkemizde 'kekik' olarak adlandırılırlar (Başer, 2022).

Thymus vulgaris L. ve *T. zygis* L. türleri kimyasal yapılarında uçucu yağ yanında flavonoitler (apigenin, luteolin, kersetin, timonin, sirsilineol ve 8-metoksisirsilineol) ve metillenmiş flavonlar, monoterpen glikozitleri, fenolik asitler (kafeik asit, rozmarinik asit), saponinler, uzun zincirli doymuş hidrokarbonlar, alifatik aldehitler, alifatik alkoller ve asetofenonlar taşımaktadır (Mills *ve* Bone, 2000; Özgen *ve* Şener, 2017).

T. vulgaris ve *T. zygis* benzer uçucu yağ bileşimine sahiptir. *T. serpyllum* uçucu yağında ana bileşen karvakroldür (Gruenwald *ve ark.*,2000). Kekik uçucu yağının bileşiminde fenolik yapıdaki timol ve karvakrolün yanında monoterpen yapısında bileşikler de (linalol, γ-terpinen, *p*-simen, β-mirsen ve terpinen-4-ol) bulunmaktadır (Gruenwald *ve ark.*, 2000; Mills *ve* Bone, 2000; Özgen *ve* Şener, 2017) (Şekil. 1).



Şekil 1. Kekik (*Thymus* L.) türlerinin uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Kekik türlerinin kurutulmuş çiçek ve yapraklarını içeren toprak üstü kısımları bitki çaylarında, halk hekimliğinde ve baharat olarak kullanılır (Azaz *ve ark.*, 2004). Toprak üstü kısımları, kuru ve sıvı ekstreleri, yumuşak ekstreleri ve tentürü oral yolla kullanılır. Uçucu yağı inhalasyon yoluyla ya da gargara şeklinde veya cilt üzerine topikal olarak uygulanır (Demirezer *ve ark.* 2022).

T. vulgaris'in çiçek ve yaprakları yemeklerde, özellikle et yemeklerinde, çay ve likörlerde tat ve lezzet verici olarak; kurutulmuş çiçekleri böcek kovucu olarak; kekik yağı parfümeri, kozmetik, aromaterapide ve pestisit olarak kullanılmaktadır (Mills *ve* Bone, 2000; Özgen *ve* Şener, 2017). Ülkemizde yetişen kekik türleri halk arasında midevi, yatıştırıcı, antiseptik, kurt düşürücü, kan dolaşımını uyarıcı olarak ve soğuk algınlığında kullanılmaktadır (Baytop, 2021; Özgen *ve* Şener, 2017). *T. vulgaris* ve *T. zygis* flavonoitlerinden dolayı spazmolitik; uçucu yağın içeriği nedeniyle ekspektoran (balgam söktürücü), antimikrobiyal, antienflamatuvar (iltihap giderici), antioksidan ve immunomodulatör (bağışıklık sistemi düzenleyici) etkilidir. Bronşit, şiddetli öksürük ve üst solunum yolu ile ilgili soğuk algınlıklarında kullanılır; cilde uygulandığında antimikrobiyal, antioksidan ve antifungal etki gösterir (Blumental *ve ark.*, 1998; Mills *ve* Bone, 2000; Nadi *ve ark.*, 2023; WHO Monographs, 1999). *T. serpyllum* antimikrobiyal etkilidir. Üst solunum yolu hastalıklarında kullanılmakta; çeşitli öksürük kesici preparatların bileşiminde yer almaktadır (Gruenwald *ve ark.,* 2000). Kekiğin toprak üstü kısımlarından damıtma yöntemi ile uçucu yağ elde edilmesinden sonra uçucu yağın altında kalan su 'kekik suyu' olarak bilinir. Üst solunum yolu rahatsızlıklarında, mide bağırsak sorunlarında kolesterol ve kan şekerini düşürücü olarak ve tansiyon dengeleyici etkisinden dolayı kullanılır. Ayrıca haricen gargara ve ağız suyu şeklinde antibakteriyel olarak ve diş eti hastalıklarının önlenmesinde, antiseptik olarak cilt yaralarının temizlenmesinde ve kaşıntıların giderilmesinde de yararlanılır (Demirezer *ve ark.,* 2022).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Yapılan çalışmalarda, kekik uçucu yağlarının çeşitli bakteri suşlarına karşı kullanılan konvansiyonel antibiyotikler (siprofloksasin, gentamisin, pristinamisin, sefiksim vb.) ile sinerjistik etki gösterdiği belirlenmiştir (Alaoui Jamali *ve ark.* 2018, Fadli *ve ark.* 2012; Kasrati *ve ark.*, 2014). Ayrıca *T. vulgaris* ve timolün flukonazol ve amfoterisin B ile sinerjistik bir etkileşim göstererek antifungal etkiyi artırdığı görülmüş ve kombine edilerek tedavide kullanılabilecekleri vurgulanmıştır (Faria *ve ark.*, 2011; Guo *ve ark.*, 2009; Jafri *ve* Ahmad, 2020; Khan *ve* Ahmad, 2012; Khan *ve ark.*, 2014).

T. caramanicus ekstresi ile yapılan bir *in vitro* çalışmada insan meme kanseri hücrelerine karşı kemoterapötik ajan vinkristin ile kombinasyonunun hücre ölümüne neden olabileceği ve bu tür kanseri tedavi etmek için güçlü bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (Esmaeili-Mahani *ve ark.*, 2014). *T. vulgaris*'in antineoplastik (kanser) ilaçlarla sinerjizm gösterebileceği kayıtlıdır (Basch *ve ark.*, 2004). Kemik iliği baskılanmasıyla aşırı kanama olan hastalarda trombosit etkinliğini azaltır; platelet agregasyon inhibitörü (kan sulandırıcı) bir etki gösterir (Zava *ve ark.*, 1998). Timolün araşidonik asit tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (Okazaki *ve ark.*, 2002). Kan pıhtılaşmasını da yavaşlatan ilaçlarla birlikte kekik kullanmak morarma ve kanama riskini artırabilir (webmd.com).

Kekik formülasyonları ile fareler üzerinde yapılan bir *in vivo* çalışmada, kodeinin analjezik (ağrı kesici) aktivitesi azaltmış ve parasetamolün analjezik aktivitesi güçlenmiştir. Kekik formülasyonlarının diazepam ve pentobarbital ile birlikte uygulanması, ilaçların merkezi sinir sistemi etkilerinin artmasına neden olmuştur (Raškovic *ve ark.*, 2020). Kolinerjik ve antikolinerjik ilaçlarla da etkileşim görülebilir (webmd.com).

İspanyol kekiğinin sulu ekstresinin *in vitro* ortamda insan sitokrom P450 (2C9, 2C19, 2D6, 3A4) izoenzimleri üzerine yüksek inhibitör etkisinin olduğu (>%90) bulunmuştur (Foster *ve ark.*, 2003).

Kekik uçucu yağı, ilaç metabolizasyonunda önem taşıyan sitokrom P450 izoformu CYP1A1 için tipik bir hedef gen olan AhR (Aril hidrokarbon reseptör) için kısmi bir agonist olarak tanımlanmıştır. Bu agonizm kekik yağının ilaç etkileşimine işaret edebilir (Bartoňková *ve* Dvořák, 2018).

Yapılan bir *in vitro* çalışmada, kekik oleorezininin sitokrom P450 üzerindeki (özellikle CYP3A4 üzerinde) inhibitör etkisi belirtilmiş ol-

makla beraber klinik olarak, kekik oleorezininin CYP3A4 tarafından metabolize edilen reçeteli ilaçlarla birlikte uygulanması durumunda bitki-ilaç etkileşimi olasılığı bulunmaktadır (Anitha *ve ark.*, 2018).

SONUÇ

Belirlenen terapötik dozlarda kekik alımı ile ilgili herhangi bir yan etki görülmez. Çok nadir vakada aşırı duyarlılık reaksiyonları ve mide şikayetleri bildirilmiştir (Demirezer *ve ark.* 2022; ESCOP Monographs, 2003; Mills *ve* Bone, 2000). Deride büyük yara varlığında, akut deri hastalıklarında, ciddi ateşli hastalıklarda ve enfeksiyonlu hastalıklarda, kardiyak yetmezliklerde veya hipertonide (kas tonusunun artması), doktorun izin verdiği durumlar dışında banyo olarak kullanılması sakıncalıdır (Gruenwald *ve ark.*, 2004). *Betula* türleri (Huş) polenlerine ve *Apium graveolens*'e (Kereviz) duyarlı hastalarda kekiğe karşı çapraz duyarlılık gelişebilir. Alerjik reaksiyon gösteren kişilerde kullanılması sakıncalıdır. Hamilelik ve emzirme döneminde kullanımından kaçınılmalıdır (WHO Monographs, 1999). Kekik suyunun kolesterolü ve kan şekerini düşürücü etkileri ve tansiyonu dengeleyici etkisi nedeniyle benzer etkiye sahip ilaçların birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Kekik ürünlerinin antibakteriyal, antifungal, antikanser, antiplatelet, analjezik ve merkezi sinir sistemi ilaçları ile etkileşebileceği göz önünde tutulmalıdır. Bazı ilaçlarla kekik arasında etkileşim gözlenmiş olmakla birlikte etkileştiği pek fazla ilaç yoktur. Ancak şu ana kadar klinik açıdan kayıtlı herhangi bir etkileşimin olmaması, hiçbir etkileşimin olmayacağı anlamına gelmemelidir. İlaç tedavisi alanlar hekimlerini mutlaka kekik ürünlerinin kullanımları konusunda bilgilendirmelidirler.

Kaynaklar

- Alaoui Jamali, C., Kasrati, A., Fadli, M., Hassani, L., Leach, D., Abbad, A. 2018. Synergistic effects of three Moroccan thyme essential oils with antibiotic cefixime. *Phytothér.* 16, 149-154.
- Anitha, R., Persia, A., Lakshmi, T. 2018. Evaluation of the cytochrome p450 inhibitory effect of thyme oleoresin from *Thymus vulgaris* L.-an *in vitro* study. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 11(9),149-151.
- Azaz, A.D., Irtem, H.A., Kurkcuoğlu, M., Baser, K.H.C. 2004. Composition and the *in vitro* antimicrobial activities of the essential oils of some *Thymus* species. *Z. Naturforsch.* C. 59(1-2), 75-80.
- Bartoňková, I., Dvořák, Z. 2018. Essential oils of culinary herbs and spices

display agonist and antagonist activities at human aryl hydrocarbon receptor AhR. *Food Chem. Toxicol.* 111, 374-384.

- Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Bevins, A., Sollars, D. 2004. Thyme (*Thymus vulgaris* L.), thymol. *J. Herb. Pharmacother.* 4, 49-67.
- Başer, K.H.C. 2022. Kekik. *Tabiat ve İnsan Dergisi*, 1(191), 15-21.
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, 3. Baskı Nobel Kitabevleri, Ankara (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Blumenthal, M., Busse, W.R., Goldberg, A., Gruenwald, J., Hall, T., Riggins, C.W., 1998. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines.* Austin, TX: American Botanical Council. (ISBN 096555550X).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz., T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, FN. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY.
- Esmaeili-Mahani, S., Falahi, F., Yaghoobi, M. M. 2014. Proapoptotic and antiproliferative effects of *Thymus caramanicus* on human breast cancer cell line (MCF-7) and its interaction with anticancer drug vincristine. *Evid. Based Complemen. Altern. Med.* Article ID 2014:893247. doi: 10.1155/2014/893247
- Fadli, M., Saad, A., Sayadi, S., Chevalier, J., Mezrioui, N.E., Pags, J.M., Hassani, L., 2012. Antibacterial activity of *Thymus maroccanus* and *Thymus broussonetii* essential oils against nosocomial infection–bacteria and their synergistic potential with antibiotics. *Phytomed.* 19, 464-471.
- Faria, N.C., Kim, J.H., Goncalves, L.A., Martins, M., Chan, K.L., Campbell, B.C. 2011. Enhanced activity of antifungal drugs using natural phenolics against yeast strains of *Candida* and *Cryptococcus. Lett. Appl. Microbiol.* 52, 506-513.
- Foster, B.C., Vandenhoek, S., Hana, J., Krantis, A., Akhtar, M.H., Bryan, M., Budzinski, J.W. Ramputh, A., Arnason, J.T. 2003. *In vitro* inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomed.*, 10(4), 334-342.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. (Eds.). 2000. *PDR for Herbal Medicines*, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-56363-361-2).
- Guo, N., Liu, J., Wu, X., Bi, X., Meng, R., Wang, X, Xiang, H., Deng, X., Yu, L. 2009. Antifungal activity of thymol against clinical isolates of fluconazole-sensitive and - resistant *Candida albicans. Med. Microbiol.* 58, 1074-1079.
- Jafri, H., Ahmad, I. 2020. *Thymus vulgaris* essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis. J. Mycol.Med.* 30(1), Article ID 100911.
- Kasrati, A., Alaoui Jamali, C., Fadli, M., Bekkouche, K., Hassani, L., Wohlmuth, H., Leach, D., Abbad, A., 2014. Antioxidative activity and synergistic effect of *Thymus saturejoides* Coss. essential oils with cefixime against selected food-borne bacteria. *Ind. Crop. Prod.* 61, 338-344.

- Khan, M.S., Ahmad, I., Cameotra, S.S. 2014. *Carum copticum* and *Thymus vulgaris* oils inhibit virulence in *Trichophyton rubrum* and *Aspergillus* spp. *Braz. J. Microbiol.* 4,523-531.
- Khan, M.S.A., Ahmad, I. 2012. Anti-candidal activity of essential oils alone and in combination with amphotericin B or fluconazole against multi-drug resistant isolates of *Candida albicans*. *Med. Mycol. J.* 50, 33-42.
- Mills, S., Bone, K. *Principles and Practise of Phytoterapy Modern Herbal Medicine*, Churchill Livigstone, London (2000). ISBN: 978-0443060168, 0443060169.
- Nadi, A., Shiravi, A. A., Mohammadi, Z., Aslani, A., Zeinalian, M. 2023. *Thymus vulgaris*, a natural pharmacy against COVID-19: A molecular review. *J. Herb. Med.* 38, Article ID 100635.
- Okazaki, K., Kawazoe, K., Takaishi, Y. 2002. Human platelet aggregation inhibitors from thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Phytother. Res.*16, 398-399.
- Özgen, U., Şener, S. Ö. 2017. *Thymus vulgaris, T. serpyllum, T. Zygis* - Kekik, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri,* 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-823/thyme#:~:text=Thyme%20(Thymus%20vulgaris)%20is%20an,coughing%20and%20have%20antioxidant%20effects.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.* 1999. World Health Orgazination, Vol. 1, Geneva (1999). (ISBN: 92 4 154517 8)
- Zava, D.T., Dollbaum, C.M., Blen, M. 1998. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 369-378.

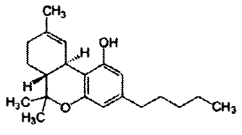
Kenevir (Esrar)
Cannabis sativa L.

Kenevir [*Cannabis sativa* L. (Sin. *Cannabis indica* Lam.); Hemp], Cannabaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Orta ve Doğu Asya'da doğal olarak yetişir (bioweb.uwlax.edu; worldfloraonline.org). Kenevir bitkisi ülkemizde kendir, Hint keneviri, esrar otu ve marihuana gibi farklı isimlerle de tanınır. Tohumları Anadolu'da çedene adıyla bilinen bu bitki, aynı zamanda tekstil endüstrisi başta olmak üzere değişik endüstri kollarında kullanılmak üzere lif elde etmek için yetiştirilen bir tarım ürünüdür (Taşlıgil *ve* Şahin, 2019; Yılmaz *ve* Yazıcı, 2022).

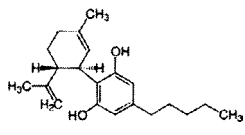
Kenevir (Kendir) (İngilizce: Hemp) ve esrar (İngilizce: Marijuana) bitkileri aynı türdür. Kenevir ve esrar bitkileri arasındaki tanımlayıcı fark psikoaktif bileşenlerinden gelir. Kenevirin toprak üstü kısımları (yaprak ve çiçekler) kannabinoitler olarak tanımlanan psikoaktif bileşikleri içerir (Şekil 1). Bitkinin ana bileşeni Δ^9-tetrahidrokannabinol'dür (THC; dronabinol[3]). Bu bileşik kenevir tüketimiyle ortaya çıkan pek çok farmakolojik etkinin nedenidir (Williamson *ve ark.*, 2009). Yasal olarak kenevir %0,3 veya daha az THC içerir, esrar bitkisi ise %0,3'ten daha fazla THC içeren bitkidir (healthline.com).

Bitkinin kimyasal yapısında Δ^9-tetrahidrokannabinol (THC) yanında kannabidiol (CBD), kannabinol (Δ^9-tetrahidrokanabinol'ün ayrışma ürünü), kannabigerol ve kannabikromen gibi kannabinoitler de yer alır. Kannabinoitler, özellikle bitki daha soğuk bir iklimde yetiştirildiyse genellikle asit şeklinde bulunurlar (11-nor-9-karboksi-Δ^9-tetrahidrokannabinol, kannabidiol asit vd). Çoğu tıbbi kenevir ürünü, kannabinoitlerin yalnızca asit olmayan formda bulunmasını sağlamak için ısıl işleme tabi tutulur (Williamson *ve ark.*, 2009).

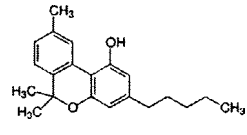
[3] Dronabinol: Tetrahidrokannabinol bileşiğinin tescilsiz jenerik adıdır.



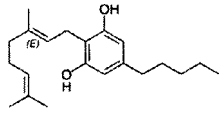
Δ^9-tetrahidrokannabinol



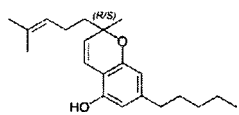
Kannabidiol



Kannabinol



Kannabigerol



Kannabikromen

Şekil 1. Kenevir (*Cannabis sativa* L.) bitkisinde bulunan kannabinoitler

Kenevirin yaprak ve çiçeklerinde bulunan THC oranı için verilen izinler ülkelere göre farklılık göstermektedir. Bu oran %0,2-1 arasında değişir. Endüstriyel kenevir kavramı, ülkelerin koyduğu THC sınırlarının altında kalan ve uyuşturucu özelliği yönüyle öne çıkmayan; dolayısı ile sanayide kullanılacak tarım bitkileri için kullanılan bir kavramdır (Yılmaz *ve* Yazıcı, 2022). THC içeriği düşük olan ve hemen hemen tüm kısımlarından farklı sektörlerin yararlandığı bir endüstri bitkisi olan kenevir, tekstil (iplik, dokuma ve kumaş), gıda, inşaat, enerji, kompozit malzemeler, selüloz, ilaç ve kozmetik ürün sektörlerinde kullanılır (Ranalli *ve* Venturi, 2004).

Asya'da, özellikle Çin ve Hindistan'da kenevir yüzyıllardır dinsel ve tıbbi amaçlarla (nevralji, konvülziyon, migren, romatizma ağrısı, kabızlık, cinsel bozukluklar, astım, sıtma ve gut) kullanılmıştır. Kenevirin kullanıldığı önemli alanlardan bir tanesi de ilaç sektördür. Kenevir yaprak ve çiçeklerinden elde edilen kannabinoitler ile üretilen ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Kenevir ekstrelerinden de epilepsi, multiple skleroz (MS), AIDS, çocuk felci, nöropatik ağrı (sinir ağrısı) gibi hastalıkların tedavisinde ve kemoterapi sonrası şikayetlerin iyileştirilmesinde yararlanılır (Kalant, 2001).

Kenevirin dünyanın çoğu ülkesindeki yasal konumu nedeniyle bitkisel ilaçlarda halihazırda yerleşik bir kullanımı yoktur. Bununla birlikte, kenevirin dişi çiçek durumlarından üretilen ve ticari olarak temin edilebilen inhalerler (örn. Micro Vape®, G Pen Herbal Vaporizer® ve Volcano®), bukkal spreyler (örn. Sativex®), oral kapsüller (örn. Cannador®), dekoksiyonlar ve kenevir yağı tıbbi amaçla kullanılmaktadır

(Brunetti *ve ark.* 2020). Ayrıca diyabetik nöropati ve romatoit artrit gibi diğer hastalık durumlarında analjezik olarak kullanımı bulunmakla birlikte multiple skleroz ve omurilik yaralanmasında spastisiteyi azaltmak için kulllanımı da araştırılmaktadır. Dronabinol ve nabilon (sentetik bir kannabinol), kanser kemoterapisi alan hastalarda antiemetik olarak kullanılır. Dronabinol, AIDS'te iştah açıcı olarak da kullanılmıştır (Williamson *ve ark.*, 2009).

Uyuşturucu olarak kullanılması nedeniyle kenevir ekimi dünyanın çeşitli ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de yasaklanmıştır. Dolayısı ile uyuşturucu olarak kullanıma elverişli olan yaprak ve özellikle çiçeklerin üretimi için ekimi, kullanımı ve ticareti yasaktır. Bitkinin Türkiye'de lif, sap ve tohumlarının kullanılması için üretimi hiçbir zaman yasaklanmamıştır. Ancak üretim, kontrollü ve izne bağlı olarak yapılmaktadır. Dünyada kenevirin ilaç olarak kullanımının kabul edilmesiyle birlikte 2016 yılında Türkiye'de de kenevir yönetmeliği revize edilmiştir (Yılmaz ve Yazıcı, 2022).

Şu anda kannabidiol (CBD) içeren iki farmasötik ürün tıbbi amaçla kullanılmak üzere pazarlanmaktadır (Sativex® ve Epidiolex). Sativex® spastisite için belirtilen kombine bir Δ^9-THC ve CBD ürünü olup multipl sklerozda nöropatik ağrı ile orta veya şiddetli kanser ağrıları için kullanılır. Bukkal sprey olarak mevcuttur. Sativex®, İngiltere ve diğer Avrupa ülkeleri ile Kanada'nın yanı sıra pek çok ülkede kullanım için onaylanmış olmakla birlikte ABD'de onaylanmamıştır Epidiolex, bir oral solüsyon olup sadece CBD içerir ve ABD'de FDA tarafından onaylanmıştır (Brown *ve* Winterstein, 2019).

'Kenevir tohumu yağı' ve kannabidiol (CBD) yağı terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılsa da aslında farklıdır. Kenevir tohumu yağı, kenevir tohumlarının soğuk sıkımı ile elde edilen yağdır. Bu yağ kannabidiol ve tetrahidrokannabinol içermez, zengin yağ asidi içeriğine sahiptir ve balık yağı gibi bir besin takviyesidir. CBD yağı ise normal şartlarda yağ formunda olmayıp kenevir bitkisinin sapları, yaprakları veya çiçeklerinden süperkritik karbondioksit ekstraksiyonu ile elde edilen ekstrenin bir taşıyıcı yağ (kenevir yağı, Hindistan cevizi yağı, zeytinyağı vd.) ile istenilen oranda THC ve CBD içerecek şekilde karıştırılması sonucu elde edilen üründür (msutoday.msu.edu; Starks, 1993). CBD yağının ülkemizde üretilmesi ve satılması yasal değildir ve bu durum ilgili bakanlıkların yayınladığı mevzuatlarda açıkça belirtilmiştir. Sağlık

Bakanlığı, kannabidiolü narkotik madde olarak tanımladığı için kozmetik ve diğer ürünlerde kullanımını yasaklamıştır. Tarım ve Orman Bakanlığı ise gıda takviyelerinde kullanılmasını yasaklamaktadır.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Kenevirin farmakokinetik etkileri, bitkinin sigara gibi içilmesi veya ekstrelerinin ağız yoluyla alınmasına göre farklılaşır. Esrar sigara olarak tüketildiğinde kannabinoitler yüksek sıcaklıkta dekarboksillenerek açığa çıkan aktif serbest kannabinoitler akciğere ulaşır. Psikotropik etkiler birkaç dakika içinde başlar, 20-30 dakika sonra maksimuma ulaşır ve 3-4 saat içinde azalır. Ağız yoluyla kullanılması halinde, kannabinoit asitlerin emilimi daha düşük olup psikotropik etkiler 30-90 dakika içinde başlar, 2-4 saat sonra maksimuma ulaşır ve yaklaşık 6 saat sürer (Williamson *ve* Evans 2000).

Kenevirin metabolizması oldukça karmaşıktır. Kannabinoitler CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimleri tarafından metabolize edilir. Metabolizma sonucunda aktif ve inaktif metabolitler oluşur (Watanabe *ve ark.,* 2007). Sigara şeklinde kullanıldığında CYP1A2'yi indükleyebilir. Ayrıca farelerde yapılan bir çalışmada CYP2E1 ve CYP2D6 ekspresyonunu indükleyebileceği tespit edilmiştir (Sheweita, 2003). Araştırmalar, kenevirin bazı bileşenlerinin diğer CYP izoenzimlerini de etkileyebileceğini göstermektedir. Bazı kannabinoitlerin P-glikoproteini inhibe edebileceğine dair sınırlı kanıtlar bulunmaktadır (Holland *ve ark.,* 2006; Zhu *ve ark.,* 2006).

Kannabidiol, saflaştırılmış bir ürün olarak kullanılabilir veya kenevirden elde edilen bir ekstrenin bileşeni ya da kenevir bitkisinin içeriği olabilir. Her ne şekilde olursa olsun, CBD ve kenevirdeki diğer bileşenler, sitokrom P450 (CYP450) izoenzimlerini inhibe edici veya indükleyici özelliktedir. Ayrıca kenevirin yatıştırıcı ve uyuklatıcı etkileri olabilir. Bu nedenle kenevir ürünlerinin benzer etkilere sahip ilaçlarla (örneğin, opioidler veya benzodiazepinler) eş zamanlı kullanımları ilacın etkisini güçlendirebilir. Yapılan bir farmakokinetik çalışmada, CYP3A4 inhibitörü ketokonazolün THC ve kannabidiol konsantrasyonlarını neredeyse iki katına çıkardığı, makrolidler ve verapamil dahil olmak üzere çeşitli CYP3A4 inhibitörleri ile benzer etkileşimlerin THC'in psikoaktif etkilerini ve kannabidiolün doza bağlı yan etkilerini (örn. uyku hali, transaminaz yükselmesi) artırdığı gösterilmiştir. Kotrimoksazol, fluoksetin ve ami-

odaron gibi CYP2C9 inhibitörlerinin de THC ile birlikte alındığında psikoaktif etkilerinin artırması beklenir. Kannabidiol CYP2C19'u inhibe ederek klobazamin aktif metabolitinin düzeyini üç kat artırır. Bu nedenle kannabidiolün CYP2C19 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşim göstermesi de beklenmelidir. Varfarin ve esrarın birlikte kullanımıyla kanama riski bildirilmiştir. Kannabidiol eklenmesinin ardından takrolimus düzeylerinde üç kat artış bildiren bir vaka, CYP3A4/5 inhibisyonunun da meydana gelebileceğini göstermektedir (Antoniou *ve ark.,* 2020).

Etkileşim verilerinin çoğu tıbbi esrar kullanımı ile ilgili değil de esrarın sigara olarak kullanılması ile ilgilidir. Esrar içmenin teofilin, klorpromazin ve klozapin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Esrar içimi klozapini metabolize eden CYP1A2'yi indükler. Esrar ile transdermal nikotin kullanımı taşikardiyi ve esrarın uyarıcı etkisini artırır. Trisiklik antidepresanlar ve esrarın birlikte kullanımıyla da taşikardi görülmüştür. Esrar, morfin gibi opioidlerin etkilerini artırabilir. Başka bir vaka raporunda, sisplatin alan ve esrar içen genç bir erkekte ölümcül bir inme gözlenmiştir. İndometazin, esrar içmenin bazı etkilerini antagonize edebilir. Esrar içmenin indinavir veya nelfinavirin farmakokinetiğini veya antiviral etkinliğini değiştirmediği ve ağız yoluyla kullanılan kenevirin de dosetaksel veya irinotekanın farmakokinetiğini etkilemediği gözlenmiştir (Williamson *ve ark.*, 2009).

Her gün esrar ve tütün içen 27 yaşında bir erkek, testis kanseri için sisplatin, etoposid ve bleomisin içeren ilk kemoterapi kürünü aldıktan sonra kulak çınlaması ve parestezi geliştirmiştir. İkinci kür kemoterapinin ardından hasta sağ kolunda distal parezi bildirmiş ve 2 gün sonra esrar inhalasyonundan yaklaşık 30 dakika sonra baş ağrısı, sağ bacağında parezi ve afazi geliştirmiştir. Yapılan incelemede hastanın karotis arterinde (şah damarı) büyük bir trombüs (pıhtı kitlesi) bulunmuş ve hasta ertesi gün ölmüştür. Hastanın günde yaklaşık 4 sigara içmesi dışında kardiyovasküler bir risk faktörünün olmadığı; uygulanan ilaçlar içerisinde sisplatinin küçük bir inme riski taşıdığı bilinmektedir. Bu durumda, esrar kullanımının da bu hastadaki olumsuz sonuçlara katkıda bulunmuş olabileceği öne sürülmüştür. Sisplatin alan hastaların esrar içmekten kaçınmaları önemlidir (Russmann *ve ark.,* 2002).

İndinavir tedavisi (çoğunlukla her 8 saatte bir 800 mg) gören 9 HIV-pozitif hastada, 14 gün boyunca yemeklerden önce günde üç kez

%3,95 tetrahidrokanabinol içeren esrar kullanılması sonucu indinavirin eğri altı alanında (AUC) %14'lük bir düşüş ve ilacın plazma seviyesinde %34'lük bir azalma meydana gelmiştir. Ancak 2,5 mg dronabinol (Δ^9-tetrahidrokanabinol), benzer şekilde, 14 gün boyunca günde üç kez kullanıldığında indinavirin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etki görülmemiştir (Kosel *ve ark.*, 2002).

Esrar; sempatomimetikler, alkol, opioidler ve antikolinerjikler gibi merkezi sinir sistemi depresanları ile birleştirildiğinde aditif etkileşimler ortaya çıkabilir (Lucas *ve ark.* 2018).

36 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada, Sativex® ile güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol beş gün birlikte uygulandığında, CBD biyoyararlanımının %89 arttığı gözlenmiştir. Sativex® güçlü bir CYP3A4 ve CYP2C19 indükleyicisi olan rifampisin (600 mg) ile 10 gün süreyle birlikte uygulandığında, CBD'nin doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) %52 azalmış; bir CYP2C19 inhibitörü olan omeprazol (40 mg) ile altı gün birlikte uygulandığında ise hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (Brown *ve* Winterstein, 2019).

Kenevir ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kenevir (*Cannabis sativa* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar)			
Fensiklidin	Belirtilmemiş (Kannabidiol ve Δ^9-tetrahidrokanabinol ile Farelerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde artış	Reid *ve* Bornheim, 2001

Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			
Buprenorfin	Belirtilmemiş	Merkezi sinir sistemi depresyonu, solunum sıkıntısı, koma ve hatta ölüm gibi ciddi yan etkilere yol açabilir	drugs.com
Hidromorfon	Belirtilmemiş (*In vivo* çalışma)	İlacın etkisinde artış	Cichewicz *ve* McCarthy, 2003
Kodein	Bkz. **Soğuk Algınlığı ve Öksürük İlaçları**		
Metadon	Belirtilmemiş (*In vivo* çalışma)	İlacın etkisinde artış	Cichewicz *ve* McCarthy, 2003
Morfin	Belirtilmemiş (*In vivo* çalışma)	İlacın etkisinde artış	Cichewicz *ve* McCarthy, 2003; Smith *ve ark.* 1998
Oksimorfon	Belirtilmemiş (*In vivo* çalışma)	İlacın etkisinde artış	Cichewicz *ve* McCarthy, 2003
Petidin	Belirtilmemiş (*In vivo* çalışma)	İlacın etkisinde artış	Cichewicz *ve* McCarthy, 2003
Tramadol	Belirtilmemiş	Solunum sıkıntısı, koma ve ölüm	drugs.com
Bağımlılık İlaçları (Alkol Bağımlılığı İlaçları)			
Disülfiram	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Hipomanik benzeri reaksiyonlar	Lacoursiere *ve* Swatek, 1983; Mackie *ve* Clark, 1994

Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmünosupresif Ajanlar)			
Siklosporin	Kenevir, içerdiği kannabidiol nedeniyle siklosporin metabolitlerinin oluşumunu %60-86 oranında azaltır. (Fareler üzerinde çalışma) Kenevir, CYP3A4 tarafından katalize edilen tetrahidrokannabinol metabolitlerinin oluşumunu seçici olarak %60 oranında azaltır, CYP2C9 ile katalize edilen metabolitler üzerinde hiçbir etkisi olmaz (*In vitro* çalışma)	Belirtilmemiş	Jaeger *ve ark.*, 1996
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Esketamin	Belirtilmemiş	Uyuşukluk, kafa karışıklığı, konsantrasyon güçlüğü, düşünme, muhakeme, reaksiyon hızı ve motor koordinasyonda bozulma	drugs.com
İmipramin	Aditif β-adrenerjik ve antimuskarinik etki (Vaka raporu)	Huzursuzluk, baş dönmesi ve taşikardi	Kizer, 1980
Nortriptilin	Aditif β-adrenerjik ve antimuskarinik etki (Vaka raporu)	Taşikardi	Hillard *ve* Vieweg, 1983

Fluvoksamin	Kannabidiolün biyoyararlanımı artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Olumsuz etki riskinde olası artış	Brown *ve* Winterstein, 2019
Fluoksetin	Kannabidiolün biyoyararlanımı artar (CYP2C19 inhibisyonu)	Olumsuz etki riskinde olası artış	Brown *ve* Winterstein, 2019
Genel Anestezik İlaçlar			
Alfentanil	Belirtilmemiş	Solunum sıkıntısı, koma, ölüm	drugs.com
Fentanil	Belirtilmemiş	Sinir sistemi depresyonu, solunum sıkıntısı, koma ve hatta ölüm gibi ciddi yan etkilere yol açabilir	drugs.com
Ketamin	Belirtilmemiş	Baş dönmesi, uyuşukluk, konsantrasyon güçlüğü, aşırı sedasyon ve solunum depresyonu	drugs.com
Sufentanil	Belirtilmemiş	Solunum sıkıntısı, koma ve hatta ölüm	drugs.com
Hormonal Tedavi İlaçları/Antiandrojenler			
Enzalutamid	İlaç kannabidiolün biyoyararlanımını azaltır (CYP3A4 indüksiyonu)	Kannabis etkinliğinde olası azalma, kannabis dozunun ayarlanması gerekir	Brown *ve* Winterstein, 2019

İshal İlaçları, Bağırsak Antienflamatuvar ve Antienfektifleri-Motilite Azaltıcı İlaçlar			
Loperamid	Kannabidiolün biyoyararlanımı artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Olumsuz etki riskinde olası artış	Brown *ve* Winterstein, 2019
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Dosetaksel	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Penetar *ve ark.*, 2005
İrinotekan	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Sisplatin	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Ölüm	Russmann *ve ark.*, 2002
Takrolimus	İlacın kandaki düzeyi 3 kat artar (CYP3A4/5 inhibisyonu)	Belirtilmemiş	Lopera *ve ark.*, 2022
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Indometazin	İlaç ve esrar arasında karşılıklı antagonistik etkileşim	Nabız hızlanması	Perez-Reyes *ve ark.*, 1991
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın etkisi artar (CYP2CP inhibisyonu) (Vaka raporu)	INR yükselmesi, kanama riski (mide-bağırsak kanaması)	Antoniou *ve ark.*, 2020; Lopera *ve ark.*, 2022
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Klorpromazin	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır	İlaç etkisinde azalma	Chetty *ve ark.*, 1994
Klozapin	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu)	Konfüzyon (zihin bulanıklığı, sersemlik)	Zullino *ve ark.*, 2002

Olanzapin	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu)	Ekstrapiramidal motor belirtiler (sürekli sarsıntılı, istemsiz salınımlı ritmik titremeler, baş ve vücudun öne doğru eğilmesi, dirseklerin dizlerin ve bileklerin bükülmesi)	Zullino *ve ark.*, 2002
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	İlacın metabolizması azalır (CYP2C9 indüksiyonu) (*In vitro* çalışma)	Sara nöbeti ihtimali	Bland *ve ark.*, 2005
	Sinerjistik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Sara nöbeti	Williamson *ve ark.*, 2009
	Kannabidiolün biyoyararlanımı azalır (CYP3A4 indüksiyonu)	Kannabidiol etkinliğinde olası azalma	Brown *ve* Winterstein, 2019
	İlacın biyoyararlanımı azalır (CYP2C19 indüksiyonu) (*In vitro* çalışma)	CBD etkinliğinde olası azalma	Brown *ve* Winterstein, 2019
Fenobarbital	Kannabidiolün biyoyararlanımı azalır (CYP2C19 indüksiyonu)	CBD etkinliğinde olası azalma	Brown *ve* Winterstein, 2019

Karbamazepin	Kannabidiolün biyoyararlanımı azalır (CYP2C19 indüksiyonu)	CBD etkinliğinde olası azalma	Brown ve Winterstein, 2019
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Indinavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Kosel *ve ark.*, 2002
Nelfinavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Abrams *ve ark.*, 2003
İlaç ismi verilmemiş	Kannabidiolün biyoyararlanımı artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Olumsuz etki riskinde olası artış	Brown *ve* Winterstein, 2019
Soğuk Algınlığı ve Öksürük İlaçları			
Kodein	Belirtilmemiş	Merkezi sinir sistemi depresyonu, solunum sıkıntısı, koma, ölüm	drugs.com
	Sinerjistik etkileşim (*In vivo* çalışma)	İlacın etkisinde artış	Cichewicz *ve* McCarthy, 2003
Tüberküloz İlaçları			
Rifampisin	Kannabidiolün biyoyararlanımı azalır (CYP2C19 indüksiyonu)	Kannabidiol etkinliğinde olası azalma	Brown *ve* Winterstein, 2019
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Jinekolojik Antiinfektif ve Antiseptikler)			
Ketokonazol	Kannabidiolün biyoyararlanımı artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Olumsuz etki riskinde olası artış	Brown *ve* Winterstein, 2019

Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			
Teofillin	Teofillin klirensi artar (CYP1A2 indüksiyonu)	Belirtilmemiş	Jusko *ve ark.*, 1979
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Erektil Disfonksiyon-İktidarsızlık İlaçları)			
Sildenafil	İlacın kandaki düzey artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Teorik öngörü)	Miyokardiyal enfarktüs (Miyokard enfarktüs, tek başına sildenafilin nadir görülen bir yan etkisidir)	McLeod *ve ark.*, 2002
	İlacın kandaki düzeyi değişmez	Miyokardiyal enfarktüs (Miyokard enfarktüsü, tek başına sildenafilin nadir görülen bir yan etkisidir)	McLeod *ve ark.*, 2002

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve kenevir ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

SONUÇ

Kenevir bitkisi ülkemizde kendir, Hint keneviri ve esrar otu gibi farklı isimlerle de tanınır. Kenevir (Hemp) ve esrar (Marijuana) bitkisi aynı bitkiye verilen adlardır. Bu nedenle kannabinoitler, hem kenevir hem de esrar bitkilerinde yer alır. Aralarındaki fark içerdikleri psikoaktif bileşiklerden Δ^9-tetrahidrokanabinol miktarıdır. Yasal olarak kenevir %0,3 veya daha az THC içerir, esrar ise %0,3'ten fazla THC içeren bir bitkidir (healthline.com). Son dönemlerde Cannabis ürünleri tedavi amacıyla değerlendirilmeye başlanmıştır. Kenevir ve esrarın pek çok ilaçla farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimi bulunur. Kannabinoitler,

CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimleri tarafından metabolize edilir (Watanabe *ve ark.* 2007). Ancak farmakokinetik etkileri, bitkinin sigara gibi içilmesi veya ekstrelerin ağız yoluyla alınmasına göre farklılaşır. (Williamson *ve* Evans, 2000). Ciddi etkileşimlerden korunmak için kenevir bileşiklerini taşıyan bir müstahzar ile eşzamanlı ilaç kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

- Abrams, D.I., Hilton, J.F., Leiser, R.J., Shade, S.B., Elbeik, T.A., Aweeka, F.T., Benowitz, N.L., Bredt, B.M., Kosel, B., Aberg, J.A., Deeks, S.G., Mitchell, T.F., Mulligan, K., Bacchetti, P., McCune, J.M., Schambelan, M. 2003. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 139, 258-266.
- Antoniou, T., Bodkin, J., Ho, J.M. 2020. Drug interactions with cannabinoids. *CMAJ.* 192(9), E206. doi: 10.1503/cmaj.191097.
- bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/williams_spen/habitat.htm
- Bland, T.M., Haining, R.L., Tracy, T.S., Callery, P.S. 2005. CYP2C-catalyzed delta (9)-tetrahydrocannabinol metabolism: kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochem. Pharmacol.* 70, 1096-1103.
- Brown, J.D., Winterstein, A.G. 2019. Potential adverse drug events and drug–drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. *J. Clin. Med.* 8, 989. doi: 10.3390/jcm8070989
- Brunetti, P., Pichini, S., Pacifici, R., Busardò, F.P., Del Rio, A. 2020. Herbal preparations of medical cannabis: A vademecum for prescribing doctors. *Medicina (Kaunas),* 56(5), 237-251. doi: 10.3390/medicina56050237.
- Chetty, M., Miller, R., Moodley, S.V. 1994. Smoking and body weight influence the clearance of chlorpromazine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 46, 523-526.
- Cichewicz, D.L., McCarthy, E.A. 2003. Antinociceptive synergy between Δ-tetrahydrocannabi- nol and opioids after oral administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 304, 1010-1015.
- Consroe, P., Wolkin, A. 1977. Cannabidiol – antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 201, 26-32.
- drugs.com/drug-interactions/cannabis
- healthline.com/health/hemp-vs-marijuana#takeaway
- Hillard, J.R., Vieweg, W.V.R. 1983. Marked sinus tachycardia resulting from the synergistic effects of marijuana and nortriptyline. *Am. J. Psychiatry,* 140, 626-627.
- Holland, M.L., Panetta, J.A., Hoskins, J.M., Bebawy, M., Roufogalis, B.D., Allen, J.D., Arnold, J.C. 2006. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem. Pharmacol.* 71, 1146-1154.
- Jaeger, W., Benet, L.Z., Bornheim, L.M. 1996. Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica,* 26, 275-284.

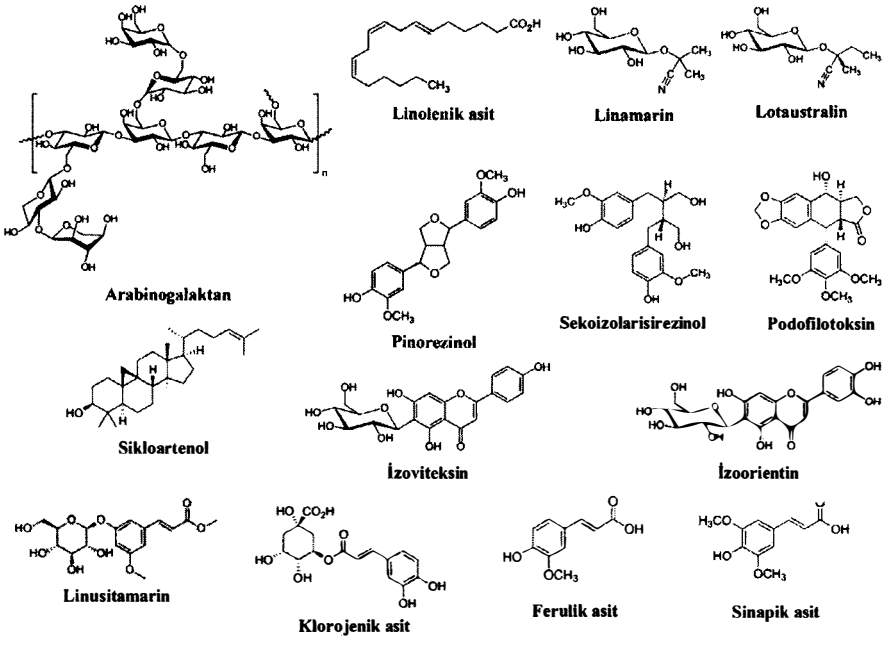
- Jusko, W.J., Gardner, M.J., Mangione, A., Schentag, J.J., Koup, J.R., Vance, J.W. 1979. Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. *J. Pharm. Sci.* 68, 1358-1366.
- Kalant, H. 2001. Medicinal use of cannabis: History and current status. *Pain Res. Manage,* 6(2), 80-91.
- Kizer, K.W. 1980. Possible interaction of TCA and marijuana. *Ann. Emerg. Med.* 9, 444.
- Kosel, B.W., Aweeka, F.T., Benowitz, N.L., Shade, S.B., Hilton, J.F., Lizak, P.S., Abrams, D.I. 2002. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS,* 16, 543-550.
- Lacoursiere, R.B., Swatek, R. 1983. Adverse interaction between disulfiram and marijuana: a case report. *Am. J. Psychiatry,* 140, 243-244.
- Lopera, V., Rodríguez, A., Amariles, P. 2022. Clinical relevance of drug interactions with Cannabis: A systematic review. *J. Clin. Med.* 11(5),1154. doi: 10.3390/jcm11051154.
- Lucas, C.J., Galettis, P., Schneider, J. 2018. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 2477-2482.
- Mackie, J., Clark, D. 1994. Cannabis toxic psychosis while on disulfiram. *Br. J. Psychiatry,* 164, 421.
- McLeod, A.L., McKenna, C.J., Northridge, D.B. 2002. Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra® and cannabis. *Clin. Cardiol.* 25, 133-134.
- msutoday.msu.edu/news/2021/cbd-marijuana
- Penetar, D.M., Kouri, E.M., Gross, M.M., McCarthy, E.M., Rhee, C.K., Peters, E.N., Lukas, S.E. 2005. Transdermal nicotine alters some of marihuana's effects in male and female volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 79, 211-223.
- Perez-Reyes, M., Burstein, S.H., White, W.R., McDonald, S.A., Hicks, R.E. 1991. Antagonism of marihuana effects by indomethacin in humans. *Life Sci.* 8, 507-515.
- Ranalli, P., Venturi, G. 2004. Hemp as a raw material for industrial applications. *Euphytica,* 140, 1-6.
- Reid, M.J., Bornheim, L.M. 2001. Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. *Biochem. Pharmacol.* 61, 1357-1367.
- Russmann, S., Winkler, A., Lövblad, K.O., Stanga, Z., Bassetti, C. 2002. Lethal ischemic stroke after cisplatin-based chemotherapy for testicular carcinoma and cannabis inhalation. *Eur. Neurol.* 48, 178-180.
- Sheweita, S.A. 2003. Narcotic drugs change the expression of cytochrome P450 2E1 and 2C6 and other activities of carcinogen-metabolizing enzymes in the liver of male mice. *Toxicology,* 191, 133-142.
- Smith, F.L., Cichewicz, D., Martin, Z.L., Welch, S.P. 1998. The enhancement of morphine antinociception in mice by Δ9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 60, 559-566.
- Starks, M. 1993. *Marijuana Chemistry: Genetics, Processing, Potency.* 2nd ed., Ronin. (ISBN: 9780914171393).

- Tasligil, N., Sahin, G. 2019. Türk tarım hayatında kenevir/kendir (*Cannabis sativa* L.) yetiştiriciliğinin yeniden başlaması ve yaşanan gelişmeler, in: Gonencgil, B., Ertek, T. A., Akova, I., Elbasi, E. (Editörler), 1st Istanbul International Geography Congress Proceedings Book, İstanbul University Press, İstanbul, Türkiye. doi:10.26650/PB/PS12.2019.002.045
- Yılmaz, G., Yazıcı, L. 2022. Dünya'da yükselen değer; endüstriyel kenevir (*Cannabis sativa* L.) *Bozok Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi,* 1(1), 54-61.
- Watanabe, K., Yamaori, S., Funahashi, T., Kimura, T., Yamamoto, I. 2007. Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. *Life Sci.* 80, 1415-1419.
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press*, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- Williamson, E.M., Evans, F.J. 2000. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs,* 60, 1303-1314.
- worldfloraonline.org/search?query=Cannabis+sativa&limit=24&start=0&sort=
- Zhu, H.J., Wang, J.S., Markowitz, J.S., Donovan, J.L., Gibson, B.B., Gefroh, H.A., DeVane, C.L. 2006. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 317, 850-857.
- Zullino, D.F., Delessert, D., Eap, C.B., Preisig, M., Baumann, P. 2002. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17, 141-143.

Keten
Linum usitatissimum L.

Keten (*Linum usitatissimum* L.; Flax), Linaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Avrupa ile dünyanın ılıman ve tropik bölgelerinde yetişir. Türkiye'de Karadeniz, Marmara, Ege ve İç Anadolu bölgelerinde kültürü yapılmaktadır (Orhan, 2011). Bitkinin tohumları drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Orhan, 2011).

Tohumlarda diyet lifi yanında müsilaj (arabinoksilan, galaktan, ramnogalakturon ve galakturonik asit taşıyan polisakkaritler), lignanlar (sekoizolarisirezinol, sekoizolarisirezinol diglukozit, izolarisirezinol, pinorezinol, pinorezinol diglukozit, matairezinol, podofilotoksin, 6-metoksipodofilotoksin, vd.), siyanogenetik heterozitler (linamarin, lotaustralin, linustatin vd.), fenilpropanoitler, fenolik asitler ve glikozitleri (linusitamarin, linosinnamarin, klorojenik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit vd.), flavonoitler (orientin, izoorientin, viteksin, izoviteksin, lusenin 1 ve 2, herbasetin-3,8-*O*-diglukopiranozit vd.), proteinler, peptitler (siklolinopeptit A-I), steroller (kolesterol, sitosterol, stigmasterol, Δ^5-avenasterol, kampesterol, sikloartenol vd.), triaçilgliseroller, tokoferol, tokotrienoller fosfolipitler, karotenoitler, β-glukan, fitik asit, uçucu bileşikler (hekzanol, *trans*-2-butenal vd.), nişasta ve mineraller ile sabit yağ (α-linolenik asit, linoleik asit, oleik asit, palmitik asit, stearik asit taşır) yer alır (De Silva *ve* Alcorn, 2019; Kezimana *ve ark.*, 2018; Orhan, 2011) (Şekil 1).



Şekil 1. Keten (*Linum usitatissimum* L.) tohumlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin tohumları müshil olarak kabızlık tedavisinde veya yumuşak dışkı ile kolay dışkılama istenen durumlarda kullanılır. Ayrıca huzursuz bağırsak sendromu, mide ve bağırsak enfeksiyonları, divertikülit gibi rahatsızlıklarda ve kolesterol düşürücü amaçla dahilen kullanılmaktadır. Deri iltihaplarında yumuşatıcı ve ağrı azaltıcı olarak da kullanıldığı kayıtlıdır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Khalesi *ve ark.*, 2015; Orhan, 2011). Tohumlardan soğuk sıkım yöntemiyle elde edilen sabit yağ, omega-3 yağ asitleri bakımından zengindir. Kabızlığa karşı kullanılır. Ayrıca kalbi koruyucu, kolesterol ve tansiyon düşürücü, iltihap giderici özellikleri vardır. Karpal tünel sendromu, diyabetik ayak ülserleri ve romatoit artrit tedavisinde de yararlıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Tohumlar doğrudan çiğnenerek veya yeterli miktarda su yardımıyla alınır. Ekmek ve keklere katılarak ya da maserasyonu şeklinde de dahilen kullanılmaktadır. Haricen yakı olarak lapa halinde uygulanır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Orhan, 2011).

Keten tohumları önerilen dozlarda alındığında güvenli kabul edilir. Önerilen dozlarda etki 12-24 saat arasında görülür. Ancak bazı kişi-

lerde etki 2-3 gün sonra da ortaya çıkabilmektedir. Bütün halde fazla miktarda kullanıldığında bağırsak tıkanıklığına neden olabileceği için tohumlar mutlaka çiğnenerek veya ezilerek ve mümkün olduğunca bol su ile alınmalıdır. Az miktarda su ile tüketim sonucunda keten tohumları şişerek boğazı veya yemek borusunu tıkayabilir ya da bağırsaklarda gaz ve ağrı oluşturabilir. Çok yüksek miktarda keten tohumu kullanılması vücudun su ve elektrolit düzeyinin bozulmasına ve aşırı potasyum kaybına yol açabilir. Tohumların taze öğütülerek kullanılması gerekir. Öğütülmüş tohumların 24 saatten daha uzun süre kullanılması uygun değildir (Demirezer *ve ark.*, 2019). Östrojenik etki gösterebileceğinden, sağlıklı kadınlar uzun süreli keten tohumu kullanmamalıdır. Âdet dönemindeki kadınlarda, içerdiği fitoöstrojenler nedeniyle hormonal değişiklikler gözlenebilir. Kalp ve şeker hastaları keten tohumu kullanımından kaçınmalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022). Bipolar rahatsızlığı olan kişilerde keten tohumu tüketiminin mani ve hipomani gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (Ulbricht *ve ark.*, 2008). Keten tohumu, birlikte alınan diğer ilaçların emilimini geciktirebilir. Bu nedenle keten tohumu, ilaç alımından yaklaşık 120 dakika önce veya sonra kullanılmalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2019; Ulbricht *ve ark.*, 2008).

Lignanlar, keten tohumundaki fitoöstrojenlerin en etkili grubu olarak kabul edilirler. Tohumlardaki ana lignan bileşiğinin sekoizolarisirezinol diglukozit (SDG) olduğu belirlenmiştir (Axelson *ve ark.*, 1982). Lignanların sindiriminin mide ve ince bağırsakta başladığı; pankreas enzimleri ile safra tuzlarının da bu sindirime önemli ölçüde katkıda bulunduğu bilinmektedir (Guo, 2020). Lignanların oral biyoyararlanımları oldukça sınırlıdır. Bu nedenle sistemik dolaşıma geçişleri de düşüktür. SDG polar bir bileşik olmasına rağmen, emiliminin zayıf olmasından dolayı gastrointestinal mukoza boyunca pasif difüzyona uğrar. Keten tohumu tüketiminin ardından SDG, ince ve kalın bağırsaklarda bulunan *β-glukozidaz* ve *β-glukuronidaz* enzimleri tarafından hidroliz edilerek aglikon formu olan sekoizolarisirezinol'e (SECO) dönüştürülür. Sistematik dolaşıma çok az miktarda SECO geçerken çoğu kalın bağırsaklarda demetilasyon ve dehidroksilasyon yoluyla enterodiole (ED) çevrilir. ED de bir sonraki aşamada dehidrojene olarak enterolaktona (ENL) döner (Da Silva *ve ark.*, 2019; Eeckhaut *ve ark.*, 2008; Hu *ve ark.*, 2007; Kezimana *ve ark.*, 2018; Mukker *ve ark.*, 2014; Rickard *ve ark.*, 1996).

Canlı vücudunda oluşan lignan metabolitleri '*memeli lignanları*' veya '*enterolignanlar*' olarak tanımlanır. Keten tohumundaki ana lignan bileşiği (SDG) ve metabolitleri (ED ve ENL) antioksidan özellik gösterirler ve kalp-damar sistemi üzerinde etkilidirler (De Silva *ve* Alcorn, 2019; Kezimana *ve ark.*, 2018; Kitts *ve ark.*, 1999). Bu bileşiklerin, çeşitli metabolik hastalıkların ve kanserin nedenleri arasında yer alan oksidatif stresi, reaktif oksijen türlerini ve kanser hücrelerinin anjiyogenezi için kilit bir faktör olan hücre dışı vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) vücuttaki düzeyini azalttığı düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle ED ve ENL keten tohumlarının hormona bağlı bazı hastalıklar (örn. meme ve prostat kanseri) ile şeker hastalığının (tip 2 diyabet) gelişmesini önlemesinde etkili olan ana maddeleri olarak kabul edilirler (Dabrosin *ve ark.*, 2002; De Silva *ve* Alcorn, 2019; Eeckhaut *ve ark.*, 2008; Kezimana *ve ark.*, 2018; Kotlyarova, 2011).

ED ve ENL de sistemik dolaşıma düşük miktarlarda geçerler (Guo, 2020). SECO, ED ve ENL gastrointestinal sistemden emildikten sonra ilk geçiş etkisine uğrayarak ince bağırsak mukozasının epitelinde bulunan emme hücrelerinde (enterositler) ve karaciğerde *UDP-glukuronoziltransferaz* (UGT) ve *sulfotransferaz* (ST) enzimleri tarafından glukuronik asit ve sülfat konjugatlarına dönüştürülürler. Bileşikler bu süreçte *kateşol-O-metiltransferaz* enziminin etkisiyle kısmen metilasyona da uğrarlar (De Silva *ve ark.,* 2019; Kezimana *ve ark.*, 2018; Mukker *ve ark.*, 2014). Metabolitlerin ağırlıklı olarak karaciğerde dağıldıkları (Saarinen *ve* Thompson, 2010), ayrıca prostat, böbrekler ile ince ve kalın bağırsakta da biriktikleri; ölçülebilir değerlerde mide ve uterusta bulunabildikleri (Guo, 2020; Mukker, 2013) belirtilmektedir.

Keten tohumlarındaki lignan metabolitleri çoğunlukla glukuronit ve sülfat konjugatları şeklinde oluşmakla birlikte, faz I metabolitlerinin de bu süreçte küçük oranda da olsa yer aldıkları görülmektedir. Bazı çalışmalarda insan ve sıçan serum veya idrarında enterodiol (ED) ve enterolakton'un (ENL) sülfat ve glukuronit konjugatları yanında aromatik hidroksillenmiş metabolitler de belirlenmiştir. Bu hidroksilli metabolitlerin varlığı karaciğere ulaşan bazı aglikon formlarının önce hidroksilasyona uğradığına daha sonra da glukuronit formlarına dönüştüğüne işaret etmektedir. Ancak bu süreçte yer alan faz I enzimleri kesin olarak açıklanamamıştır (De Silva *ve ark.*, 2019; Jacobs *ve ark.,* 2005).

Dışkı ve idrar, keten tohumunda bulunan lignan metabolitlerinin ana atılım yollarıdır (Rickard *ve ark.*, 1996). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, lignan dozunun %80'inden fazlasının 48 saate kadar dışkı (> %50) ve idrar (%28-32) ile atıldığı gösterilmiştir (Rickard *ve* Thompson, 1998). Keten tohumu tüketimi, vücutta oluşan enterolignan konjugatlarının dışkı yoluyla atılımını artırır. Normal diyet alan menopoz öncesi kadınlarda yapılan bir çalışmada, ED ve ENL konjugatlarının dışkı yoluyla atılımları 80 ve 640 nmol/günken keten tohumu tüketimi sonrasında bu yolla atılan lignan miktarının sırasıyla 2560 ve 10300 nmol/güne yükseldiği görülmüştür. Bu sonuçlar, dışkıyla atılan lignan miktarındaki artışın keten tohumlarından geldiğini göstermektedir. Aynı çalışmada ED ve ENL konjugatlarının idrarla atılan miktarlarında da artış olduğu ancak bu artışın dışkı yoluyla atılan miktardan daha düşük düzeyde kaldığı görülmüştür (Kurzer *ve ark.*, 1995). İnsanlarda, tüketilen saflaştırılmış SDG'nin yaklaşık %40'ının konjugatlar halinde idrarla atıldığı; atılan miktarın yaklaşık %58'ini tek başına ENL metabolitinin oluşturduğu görülmüştür (Kuijsten *ve ark.,* 2005). Cinsiyet, yaş, hastalık durumu ve diyet (omnivor veya vejetaryen diyet) gibi çeşitli faktörler nedeniyle lignanların atılımında yüksek değişkenlikler gözlenmektedir. Vejetaryen diyetler daha yüksek lignan atılımına neden olmaktadır (Mukker, 2013). Enterolignanların dışkı ile daha yüksek oranda atılmalarının emilimlerinin düşük olmasından ya da enterohepatik dolaşıma girmelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda hayvanlardan elde edilen sütün içerisinde de düşük miktarlarda enterolignanların bulunduğu bildirildiğinden lignanlar için başka atılım yollarının olabileceği de öngörülmektedir (De Silva *ve ark.*, 2019).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Keten tohumları, lif ve hidrokolloidal karbonhidrat bileşikleri (müsilaj) taşıdıkları için birlikte alındıkları ilaçlara (özellikle kalp glikozitleri) bağlanarak onların emilimlerini azaltabilirler (Ismail, 2009; Ulbricht *ve ark.*, 2008). Bu nedenle ilaç kullanan kişiler bu dönemde keten tohumu da kullanacaklarsa iki grubun tüketimi arasında uygun bir zaman aralığı (2 saat) olmalıdır (Demirezer *ve ark.*,2019; Ulbricht *ve ark.*, 2008).

Tohumların müshil etkisinin bulunması nedeniyle müshil ve dışkı yumuşatıcı ilaçlarla birlikte keten tohumu kullanımından kaçınılmalıdır (Türkmenoğlu *ve ark.*, 2016).

Bağırsak tıkanması riskini azaltmak için bağırsaklarda peristaltik hareketi azalttığı bilinen ilaçlarla (örn. opioid analjezikler, loperamid vd.) birlikte keten tohumu kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2019).

Bazı görüşlere göre, varfarin kullanımı sırasında eşzamanlı olarak keten tohumu da kullanılması sonucunda ilaç etkisinde artış olabileceği öngörülmektedir (Boullata, 2005). Bir vakada varfarin kullanan kişide keten tohumu kullanımı sonrası antikoagülan etkinin arttığı gözlenmiştir. Başka bir vakada da aspirin kullanan bir kişide eş zamanlı olarak keten tohumu kullanımı ile anemi geliştiği ve rektal kanama olduğu bildirilmiştir (Awortwe *ve ark.*, 2018). Biri düşük doz diğeri normal doz aspirin alan ve aynı anda keten tohumu yağı kullanan iki hastada da kanama olduğu (burun kanaması ve idrarda kan) bildirilmiştir (Williamson *ve ark.*, 2009). Bu vaka raporlarına karşılık keten tohumu yağının kanama zamanı üzerindeki etkisinin araştırıldığı ve 10 sağlıklı denek üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, 56 gün boyunca keten tohumu yağından zengin bir diyetle (günde 20,5 g α-linolenik asit) beslenen deneklerin kanama ve protrombin süreleri ile kısmi protrombin süreleri üzerinde önemli bir etkinin olmadığı görülmüştür. Romatoid artritli 11 hastada yapılan başka bir çalışmada ise 3 ay boyunca günde 30 g keten tohumu yağının (9,6 g/gün α-linolenik asite eşdeğer miktar) kullanılması sonucunda kanama süresinin yaklaşık bir dakika uzadığı görülmüş ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla beraber, linolenik asit ve benzer yapıdaki omega-3 yağ asitlerinin antiplatelet etkilerinin bulunduğu; teorik olarak bu etkinin antitrombosit ve pıhtılaşma önleyici ilaçlar ile aditif etkileşim yaratabileceği, bu nedenle de kanama süresinin uzayabileceği düşünülmektedir (Williamson *ve ark.*, 2009). Bugüne kadar ortaya konmuş olan sonuçlar genel anlamda kesin bir etkileşim olgusunu düşündürmemekle birlikte, antikoagulan veya antiplatelet ilaç kullanan hastaların eş zamanlı olarak yüksek dozda keten tohumu kullanımında dikkatli olmaları ve bu konuda hekimlerini bilgilendirmeleri yararlı olacaktır.

Hiperkolesterolemik ve tip 2 diyabetik hastalarla yapılan çalışmada, keten tohumu kan lipit profili ve insülin rezistansı değerleri ile glukoz ve insülin konsantrasyonlarında önemli bir etkiye neden olmamıştır. Çalışma sırasında hastalar antidiyabetik ve lipit düşürücü ilaçlarını kullanmaya devam etmişlerdir. Bu çalışmaya insülin kullanan hastalar dahil edilmemiştir (Williamson *ve ark.*, 2009).

Yukarıda kısaca belirtilen bitki-ilaç etkileşimi raporlarının çok denekli, randomize ve çift kör çalışmalarla klinik açıdan kanıtlanmasına gerek vardır.

Keten tohumundaki ana lignan bileşiği SDG'nin vücutta metabolize olması sonucunda oluşan SECO ve ENL metabolitlerinin, metabolik enzimlerin indüksiyonuna aracılık eden nükleer pregnan X reseptörünü (PXR) aktive ettiği ve bu aktivasyonun da muhtemelen sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri tarafından metabolize edilen ilaçları etkileyebileceği düşünülmektedir (Jacobs *ve ark.,* 2005). Ancak literatürde keten tohumlarının ilaçların metabolizasyonunda rol alan enzim sistemleri veya taşıcı proteinler üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

SONUÇ

Bitkinin tohumları müshil olarak kabızlık tedavisinde veya yumuşak dışkı ile kolay dışkılama istenen durumlarda yararlı olup, huzursuz bağırsak sendromu, mide ve bağırsak enfeksiyonları, divertikülit gibi mide-bağırsak sistemi rahatsızlıklarında kullanılır. Diğer taraftan kolesterol düşürücü olarak dahilen, deri iltihaplarında yumuşatıcı ve ağrı azaltıcı olarak haricen kullanılmaktadır.

Literatürde keten bitkisinin tohumları ile ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte tohumların birlikte kullanılan ilaçlara bağlanarak emilimlerini azaltma olasılığı göz önüne alınarak, ilaç alımı ile tohum tüketimi arasında en az 2 saat ara olması kullanıcıların sağlığı açısından yararlı olacaktır.

Kaynaklar

- Awortwe, C., Makiwane, M., Reuter, H., Muller, C., Louw, J. Rosenkranz, B. 2018. Critical evaluation of causality assessment of herb–drug interactions in patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 679-693.
- Axelson, M., Sjovall, J., Gustafsson, B.E., Setchell, K.D.R. 1982. Origin of lignans in mammals and identification of a precursor from plants. *Nature,* 298, 659-660.
- Boullata, J. 2005. Natural health product interactions with medication. *Nutr. Clin. Pract.* 20, 33-51.
- Dabrosin, C., Chen, J., Wang, L., Thompson, L.U. 2002. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett.* 185(1), 31-37.
- De Silva S.F., Alcorn, J. 2019. Flaxseed lignans as important dietary polyphe-

nols for cancer prevention and treatment: Chemistry, pharmakokinetics, and molecular targets. *Pharmaceuticals*, 12, 68. doi: 10.3390/phl2020068.

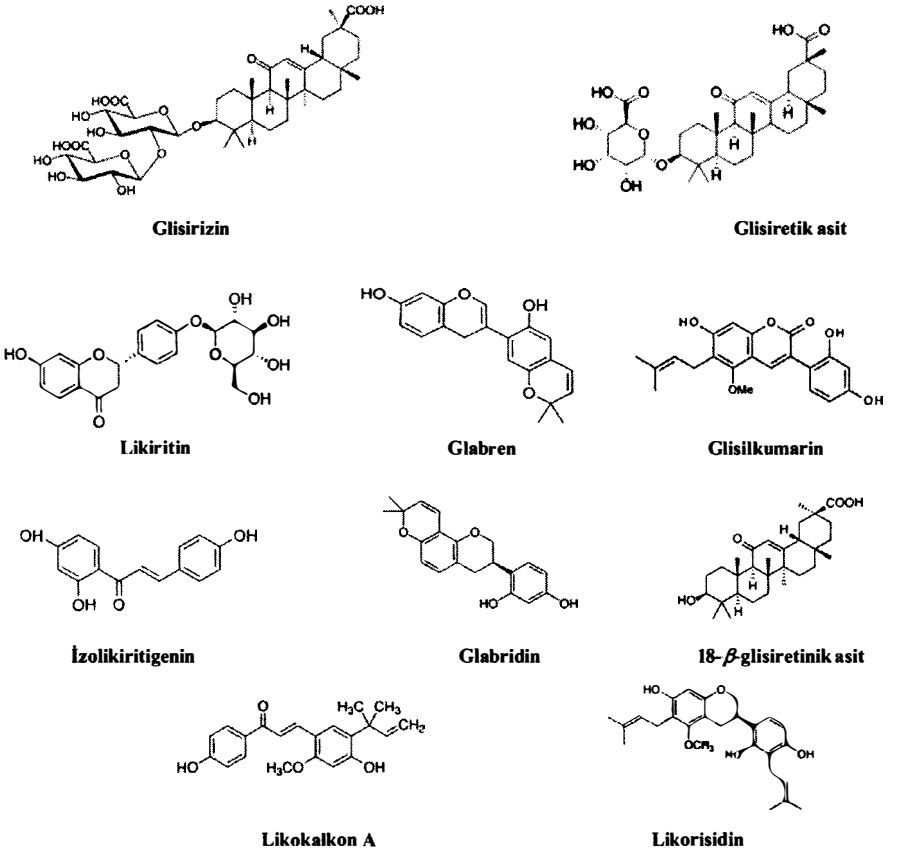
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 3. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Eeckhaut, E., Struijs, K. Possemiers, S., Vincken, J.-P., de Keukeleire, D., Verstraete, W. 2008. Metabolism of the lignan macromolecule into enterolignans in the gastrointestinal lumen as determined in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem. *J. Agric. Food Chem.* 56(12), 4806-4812.
- Guo, Y., 2020. *Comparative Oral Pharmacokinetics and Efficacy of Flaxseed Lignan-purified SDG and SDG Polymer*, M. Sc. Thesis, College of Pharmacy and Nutrition University of Saskatchewan, Saskatoon.
- Hu, C., Yuan, Y.V., Kitts, D.D. 2007. Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and the mammalian lignans enterodiol and enterolactone *in vitro*. *Food Chem. Toxicol.* 45, 2219-2227.
- Ismail, M.Y.M. 2009. Herb-drug interactions and patient counseling. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 1(Suppl. 1), 151-161.
- Jacobs, M.N., Nolan, G.T., Hood, S.R. 2005. Lignans, bacteriocides and organochlorine compounds activate the human pregnane X receptor (PXR). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 209(2), 123-133.
- Kezimana, P., Dmitriev, A.A., Kudryavtseva, A.V., Romanova, E.V., Melnikova, N.V. 2018. Secoisolariciresinol diglucoside of flaxseed and its metabolites: Biosynthesis and potential for nutraceuticals. *Front. Genet.* Article ID. 9, 641. doi: 10.3389/fgene.2018.00641.
- Khalesi, S., Irwin, C., Schubert, M. 2015. Flaxseed consumption may reduce blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J. Nutr.* 145, 758-765.
- Kitts, D.D., Yuan, Y.V., Wijewickreme, A.N., Thompson, L.U. 1999. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol. Cell. Biochem.* 202(1-2), 91-100.
- Kotlyarova, V. 2011. *Pharmacokinetics of Flaxseed Lignans in the Rat*. M. Sc. Thesis, College of Pharmacy and Nutrition University of Saskatchewan, Saskatoon.
- Kuijsten, A., Arts, I.C., Vree, T.B., Hollman, P.C. 2005. Pharmacokinetics of enterolignans in healthy men and women consuming a single dose of secoisolariciresinol diglucoside. *J. Nutr.* 135(4), 795-801.
- Kurzer, M.S., Lampe, J.W., Martini, M.C., Adlercreutz, H. 1995. Fecal lignan and isoflavonoid excretion in premenopausal women consuming flaxseed powder. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 4(4), 353-358.
- Mukker, J.K., Michel, D., Muir, A.D., Krol, E.S., Alcorn, J. 2014. Permeabi-

lity and conjugative metabolism of flaxseed lignans by Caco-2 human intestinal cells. *J. Nat. Prod.* 77(1), 29-34.

- Orhan, İ. 2011. *Linum usitatissimum*, Keten, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). *FFD Monografları, Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara (ISBN: 978-975 567 073-7).
- Rickard, S.E., Orcheson, L.J., Seidl, M.M., Luyengi, L., Fong, H.H.S., Thompson, L.U. 1996. Dose-dependent production of mammalian lignans in rats and *in vitro* from the purified precursor secoisolariciresinol diglycoside in flaxseed. *J. Nutr.* 126(8), 2012-2019.
- Rickard, S.E., Thompson, L.U. 1998. Chronic exposure to secoisolariciresinol diglycoside alters lignan disposition in rats. *J. Nutr.* 128(3), 615-623.
- Saarinen, N.M., Thompson, L.U. 2010. Prolonged administration of secoisolariciresinol diglycoside increases lignan excretion and alters lignan tissue distribution in adult male and female rats. *Br. J. Nutr.* 104(6), 833-841.
- Türkmenoğlu, F.P. Kutsal, Y.G., Dolgun, A.B., Diker, Y., Baydar, T. 2016. Evaluation of herbal product use and possible herb-drug interactions in Turkish elderly. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 23, 46-51.
- Ulbricht, C, Chao, W, Costa, D., Rusie-Seamon, E., Weissner, W., Woods, J. 2008. Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr. Drug Metab.* 9(10), 1063-1120.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).

Meyan
Glycyrrhiza glabra L.

Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L., Liquorice, Licorice), Fabaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Meyan, piyam, bıyan gibi isimlerle bilinen bitkinin kökleri, göğüs yumuşatıcı ve balgam söktürücü olarak öksürükte yararlıdır; ayrıca mide ülseri ve hazımsızlıkta da kullanılır. Şekerden 50 kat daha tatlı olan köklerden elde edilen meyan balı; alkolsüz içecekler, gıda ürünleri, atıştırmalıklar ve bitkisel ilaçlarda kullanılan popüler bir tatlandırıcıdır. Yine köklerden hazırlanan meyan şerbeti de ülkemizin çeşitli bölgelerinde uzun yıllardan beri içecek olarak tüketilmektedir (Baytop, 2021). 30 kadar türü bulunan meyan bitkisinin geleneksel tedavi sistemlerinde en sık kullanılan türleri *Glycyrrhiza glabra* L., *G. inflata* Batalin ve *G. uralensis* Fischer bitkileridir (Aksu, 2011). Meyan kökünden hazırlanan preparatlar; antienflamatuvar, antiviral, antikarsinojenik, antialerjik, hepatoprotektif ve östrojenik etkilere sahiptir (Demirezer *ve ark.*, 2022; WHO, 1999).



Şekil 1. Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.) kökünde bulunan bazı önemli bileşikler

Köklerde başlıca triterpenik saponinler (glisirizin, 24-hidroksiglisirizin, glisiretik asit, 18-β-glisiretinik asit), flavonoitler (likiritin, likiritigenin, likokalkon A), izoflavonoitler (glabren, glabridin, likorisidin) ile karbohidratlar, steroller ve kumarin türevi (glisikumarin) bileşikler bulunur (Şekil 1).

Glisirizin tatlandırıcı olarak kullanılır. Peptik ülsere, iltihaba, alerjiye, tümöre karşı etkileri yanında antioksidan, kan şekerini düşürücü ve karaciğeri koruyucu özellikleri nedeniyle pek çok ilaç formülasyonunda da yer alır (Aksu, 2011). Ayrıca âdet öncesi sendromunun ve viral enfeksiyonların tedavisinde de yararlı olup; kolesterol ve trigliserit düşürücü etkileri nedeniyle kullanıldığı da bilinmektedir (Asl *ve* Hosseinzadeh, 2008).

Meyan kökünde bulunan glisirizin ve glisiretik asidin ilaçlarla bitki arasında gözlenen etkileşimlerin muhtemel nedeni oldukları düşünülmektedir. Ancak köklerde bulunan diğer bileşiklerin de çeşitli etkileri bulunmaktadır. Meyan türlerinin kök ekstreleri beyinde norepinefrin ve dopamin düzeylerini artırarak antidepresan benzeri bir etki gösterirler (Biswas *ve ark.,* 2012; Chowdhury *ve ark*., 2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; Wang *ve ark*., 2008). *G. uralensis*'ten elde edilen likiritin ve izolikiritin isimli flavonoitlerin depresyondaki oksidatif strese karşı etkili oldukları da *in vivo* deney modellerinde belirlenmiştir (Fan *ve ark.,* 2012; Zhao *ve ark.,* 2008). Meyan köklerinin doğrudan drog olarak kullanılması veya köklerden hazırlanan ürünlerin özellikle vücuttan potasyum atılımına neden olması; benzer etkiyi gösteren kalp, tansiyon ilaçları ve idrar artırıcı (diüretik) ilaçlar ile kuvvetli bir etkileşiminin varlığına işaret etmektedir (Hasan *ve ark*., 2021). Diğer taraftan meyan vücutta sodyumu tutması sebebiyle kan basıncını artırır ve yüksek tansiyonda kullanılan ilaçların etkisini azaltır ayrıca renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine ait belirtileri baskılar (Farese *ve ark*., 1991). Kan glukoz düzeyinde düşüşe neden olacağı için meyan kökü ve preparatları şeker (diyabet) hastaları tarafından dikkatli bir şekide kullanılmalıdır (Kataya *ve ark*., 2011). Östrojenik etkisine bağlı olarak uterusu uyardığından hamilelerin kullanması sakıncalıdır (Tamir *ve ark*., 2001).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Meyan bitkisinin sitokrom P-450 (CYP450) izoenzimlerini inhibe etmesi, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimleri açısından önemlidir. CYP450 izoenzimlerinin inhibisyonu bitkide bulunan bileşiklere göre değişmektedir. Avrupa ve Asya ülkelerinde yaygın kullanılan siyah meyan (*Glycyrrhiza uralensis*) köklerinin metanollü ekstresi CYP3A4'ün etkisini kuvvetle inhibe ettiği halde; bu türün etilasetat, butanol ve sulu ekstrelerinin CYP3A4'ün etkisini belirgin bir şekilde inhibe etmediği tespit edilmiştir (Tsukamoto *ve ark*., 2005). Benzer şekilde, *G. glabra*'nın metanollü ekstresinin de CYP3A4 ve CYP2D6 üzerinde belirgin inhibisyon gösterdiği, buna karşılık etilasetat ekstresinin bu enzimler üzerinde yok denecek kadar düşük bir inhibisyon yaptığı tespit edilmiştir (Pandit *ve ark*., 2011). Yaygın olarak kullanılan bazı türlerin köklerinden (*G. glabra*, *G. inflata* ve *G. uralensis*) etanol-izopropanol-su karışımı ile hazırlanan ekstrelerin izoenzimler üzerindeki etki-

leri incelenmiştir. Bu çalışmaların sonunda *G. glabra* ekstresi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimlerini orta derecede inhibe ederken, CYP3A4'ü çok az inhibe etmiştir. Buna karşılık, *G. uralensis* ekstresi CYP2B6 izoenzimini belirgin bir şekilde, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimlerini ise orta derecede inhibe etmiştir. *G. inflata* ekstresinin CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 izoenzimlerini kuvvetli bir şekilde, CYP1A2, CYP3A4'ü ise orta derecede inhibe ettiği, ancak CYP2A6 ve CYP2E1 izoenzimlerini inhibe etmediği saptanmıştır (Qiao *ve ark.*, 2014; Willamson *ve ark.*, 2009)._Bu sonuçlar, izoenzimler üzerindeki inhibisyonların türlere ve ekstrelerin bileşimlerine göre değiştiğini göstermiştir. CYP450 izoenzimlerinin çok az düzeyde bile inhibisyonu bazı ilaçların (*örn.* steroidal ilaçlar) kullanımında ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilmektedir (Qiao *ve ark.*, 2014). Gerek türler ve gerekse çeşitli çözücülerle hazırlanan ekstreler arasında görülen farklılıkların, türlerdeki sekonder bileşiklere bağlı olduğu değerlendirilerek, meyan türlerinde bulunan fitokimyasalların enzimler üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Bu çalışmaların sonunda meyan kökünün ana bileşiği olan glisirizinin metaboliti olan glisiretik asitin CYP3A4'ü kuvvetle inhibe ettiği, buna karşılık CYP2C9 ve CYP2C19'u daha düşük düzeyde inhibe ettiği belirlenmiştir (Li *ve ark.*, 2010; Zhao *ve ark.*, 2012). Örneğin antikanser etkili bir ilaç olan paklitaksel CYP3A4 enzimi ile metabolize olmaktadır. Paklitaksel, meyan preparatları ile birlikte alındığında ilacın plazma konsantrasyonu azalmaktadır (Ha *ve ark.,* 2020). Benzer bir şekilde, glisirizin siklosporinin de biyoyararlanımını azaltmaktadır (Hou *ve ark.*, 2012). Randomize klinik bir çalışmada, 14 gün süreyle midazolam ile birlikte verilen monopotasyum glisirizinat tabletlerinin midazolamın plazma konsantrasyonunu azalttığı görülmüştür (Tu *ve ark.*, 2010a). Bir diğer klinik çalışmada da glisirizinin omeprazolün de plazma konsantrasyonunu azalttığı görülmüştür (Tu *ve ark.* 2010b).

G. inflata'da bulunan likokalkon A isimli bileşiğin CYP2C8, 2C9, 2C19, 1A2 ve 3A4 izoenzimlerini kuvvetli bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (He *ve ark.*, 2015). Bir başka çalışmada ise likokalkon A'nın CYP izoformlarından 2C8, 2C9, 2C19 ve 2E1'i belirgin bir şekilde inhibe ettiği halde, CYP3A4 ve CYP1A2'yi orta derecede inhibe ettiği ancak CYP2E1 ve CYP2D6'ya karşı zayıf bir inhibitor etki gösterdiği tespit edilmiştir (Li *ve ark.,* 2017). Bitkide bulunan 18-β-glisiretik asit,

izolikiritigenin ve likorisidin bileşiklerinin bazı CYP izoformlarını kuvvetle inhibe ettiği belirlenmiştir (Lv *ve ark.,* 2016). *G. glabra*'nın başlıca bileşiği olan glabridin, NADPH mevcudiyetinde CYP3A4'ü inhibe etmekte ancak NADPH olmadığı zaman 2,4-dimetilglabridine dönüşerek CYP3A4 üzerinde herhangi bir etki göstermemektedir. Glabridin ayrıca CYP2B6 enzimini de inhibe etmekte fakat CYP2C9 ve CYP2D6 üzerinde bir inhibisyon göstermemektedir (Kent *ve ark.*, 2002). *G. glabra, G. inflata ve G. uralensis* köklerinde bulunan piranokumarin türevi bileşiklerin monoaminoaksidaz B (MAO-B) enzimini inhibe etmesine bağlı olarak antidepresan benzeri etki gösterdiği de belirlenmiştir (Dhingra *ve* Sharma, 2006; Mazzio *ve ark.*, 2013; Tanaka *ve ark.*, 1987).

İlaçların absorpsiyon, dağılım ve atılımında önemli olan P-glikoprotein (P-gp) de meyan preparatları ve bitkide bulunan bileşikler tarafından inhibe edilmektedir (Sun *ve ark.*, 2010).

Glisiretinik asit P-glikoprotein (P-gp) ve Çoklu İlaç Direnci Proteini-1 (Multidrug Resistance Protein 1; MRP1) üzerinde inhibitor etki göstermek suretiyle bu ilaç taşıyıcı proteinlerin substratı olan ilaçların (örn. digoksin, paklitaksel) hücrede birikmesine neden olur (Nabekuro *ve ark.* 2008). *In vitro* olarak yapılan bir çalışmada, *G. glabra*'da bulunan flavonoitlerden glabridinin P-gp yi inhibe ettiği belirtilmekte ise de sonuçların klinik çalışmalar ile kanıtlanması gerekmektedir (Cao *ve ark.*, 2007).

Meyan ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU [2][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Bağışıklık Sistemini Baskılayıcı İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			
Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Hou *ve ark.*, 2012
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete[*]	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Essitalopram	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı başağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete[*]	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs

Fluoksetin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Fluvoksamin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
İmipramin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Klomipramin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs

Milnasipran	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Maprotilin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Mianserin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Mirtazapin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra ve Sharma, 2006; fda. gov/drugs

Opipramol	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Paroksetin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; *Chowdhary ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Reboksetin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Sertralin	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs

Sitalopram	Aditif etkileşim (Sıçan ve farelerde yapılan çalışma)	Hipertansiyona bağlı baş ağrısı, bulantı, huzursuzluk, titreme, uykusuzluk, sinirlilik, hipertermi, anksiyete(*)	Biswas *ve ark.*, 2012; Chowdhary *ve ark.*,2011; Dhingra *ve* Sharma, 2006; fda. gov/drugs
Endokrin Sistem İlaçları (Sistemik Glukokortikoitler)			
Betametazon	Aditif etkileşim	Potasyum düzeyinde düşme, elektrolit dengesinde değişiklik, hipertansiyon, ödem, alkaloz(*)	drugs.com
Deksametazon	Aditif etkileşim	Potasyum düzeyinde düşme, elektrolit dengesinde değişiklik, hipertansiyon, ödem, alkaloz(*)	drugs.com
Prednizolon	İlacın kandaki düzeyi artar *(In vitro* ve sıçanlarda yapılan çalıima	Hipertansiyon, ödem, alkaloz(*)	Chen *ve ark.*, 1991; Ojima *ve ark.*, 1990
Metil prednizolon	Aditif etkileşim	Potasyum düzeyinde düşme, elektrolit dengesinde değişiklik, hipertansiyon, ödem, alkaloz(*)	drugs.com

Triamsinolon	Aditif etkileşim	Potasyum düzeyinde düşme, elektrolit dengesinde değişiklik, hipertansiyon, ödem, alkaloz, ciltte kaşıntı, ağız kuruluğu(*)	drugs.com
Göz İlaçları (Göz Tansiyonu İlaçları (Glokom) ve Miyotikler)			
Asetazolamid	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Timolol	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Amilorid	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Furosemid	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Hidroklorotiyazid	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Indapamid	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Spironolakton	Antagonistik etkileşim (Vaka raporu)	İlacın etkisinde azalma	drugs.com; Omar *ve ark.* 2012
Triamteren	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
İyi Huylu Prostat Büyümesi İlaçları			
Tamsulosin	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları/Antihipertansif İlaçlar (Yüksek Tansiyon İlaçları)			
Metildopa	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Rezerpin	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com

Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Asebutalol	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Bisoprolol	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Karvedilol	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Proprolol	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Sotalol	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Diltiazem	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Felodipin	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Nifedin	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Nimodipin	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Verapamil	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Benazepril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Enalapril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Fosinopril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com

Kaptopril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Kinapril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Lisinopril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Moeksipril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Perindopril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Ramipril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Silazapril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Trandolapril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Zofenopril	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			
İrbesartan	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Kandesartan	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	drugs.com
Losartan	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Olmesartan	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Telmisartan	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Valsartan	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisinde azalma	drugs.com
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Paklitaksel	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Ha *ve ark.*, 2020

Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Aseklofenak	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu ve *in vitro* çalışma)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Figueires *ve ark.*, 2016; Lee *ve ark.* 2002
Diklofenak	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu ve *in vitro* çalışma)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Figueires *ve ark.*, 2016; Lee *ve ark.* 2002
Flurbiprofen	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu ve *in vitro* çalışma)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Dean, 2019; Figueires *ve ark.*, 2016; Lee *ve ark.* 2002
İbuprofen	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu ve *in vitro* çalışma)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Figueires *ve ark.*, 2016; Lee *ve ark.* 2002
İndometazin	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu ve *in vitro* çalışma)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Figueires *ve ark.*, 2016; Lee *ve ark.* 2002
Naproksen	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu ve *in vitro* çalışma)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Figueires *ve ark.*, 2016; Lee *ve ark.* 2002
Piroksikam	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu ve *in vitro* çalışma)	Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Figueires *ve ark.*, 2016; Lee *ve ark.* 2002

Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
Amfoterisin B	İlacın kandaki düzeyi artar	Böbrek fonksiyonlarında bozulma, kreatinin düzeyinde artma, potasyum düzeyinde azalma, hemoliz(*)	drugs.com
Mide İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			
Omeprazol	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Mide asiditesi yükselir(*)	Tu *ve ark.*, 2010a
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artar	Protrombin zamanı artar, kanama riski artar	Heck *ve ark.*, 2000; medlineplus.gov
İshal İlaçları, Bağırsak Antienflamatuvar ve Antienfektifleri/Lokal Kortikosteroitler			
Budesonid (oral)	Aditif etkileşim	Potasyum düzeyinde düşme, elektrolit dengesinde değişiklik, hipertansiyon, ödem, alkaloz(*)	drugs.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glipizid	Aldoz redüktaz enziminin inhibisyonu	Kan şekeri düzeyinde istenenden daha fazla düşme(*)	medlineplus.gov

Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlaç etkisinde azalma	Tu *ve ark.*, 2010a

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır*

SONUÇ

Meyan kökünün başlıca bileşiği olan glisirizin kanda potasyum düzeyini düşürmekte, su ve tuz tutulumu yapmak suretiyle tansiyonu yükseltmektedir (Sigurjonsdottir *ve ark.*, 2001). Glisirizin vücutta kortizolü kortizona çeviren 11-β-hidroksisteroit dehidrogenaz tip 2 (11-β-HSD2) enziminin faaliyet göstermesini engeller ve sonuçta kortizol vücutta göreceli olarak artış gösterir. Bu enzim, mineralokortikoid reseptörlere kortizolün bağlanmasını önlemek için kortizolü böbrekte inaktive eder (Bu etki seçici değildir). Kortizol böbreklerde mineralokortikoid reseptörlere bağlanır ve mineralokortikoid gibi fonksiyon görür. Normal koşullarda bu meydana gelmez çünkü 11-β-hidroksisteroit dehidrogenaz böbrekte kortizolu kortizona dönüştürür. Kortizon mineralokortikoid reseptöre bağlanamaz. 11-β-hidroksisteroit dehidrogenaz yetersizliğinde kortizol böbrekte kortizona dönüşememektedir. Kortizol, böbrekte bulunan ve aldosteron hormonunun bağlanıp yukarıda belirtilen etkileri gösterdiği reseptörlere bağlanarak aldosteron gibi etki gösterir (Nobeta *ve ark.*, 2001). Yani insan böbreği gerçekte fazla aldosteron olmadığı halde vücuttaki kortizolün fazlasını aldosteron varmış gibi algılar. Bu nedenle meyan kökü psödo-aldosteron (yalancı aldosteron) yüksekliğine neden olur (Makino *ve ark.*, 2012; Omar *ve ark.*, 2012). Bunun sonucunda kişilerde, düşük düzeylerde aldosteron olmasına karşın; hipertansiyon, hipokalemi ve metabolik alkaloz gözlenir. Kısa süreli me-

yan kökü kullanımı sonucu bu ve benzeri değişiklikler fazla beklenmez ancak ilaçlarla beraber meyan kökü preparatları da düzenli olarak uzun süre alındığında ilaç etkileşimlerinin meydana geldiği görülmüştür. Nadir olarak daha kısa süreli kullanımlar sonrasında da bu değişikliklerin görülebileceği tespit edilmiştir (Bernardi, 1994; Khanna *ve* Kurtzman, 2006; Kılınç *ve ark.* 2014).

Gıda ve bitkisel ürünlerde yaygın kullanılan meyan preparatlarında bulunan sekonder metabolitlerden bazıları da (örn. likokalkon A, gabridin ve 18-β-glisiretinik asit) ilaçları metabolize eden sitokrom P-450 izoenzimlerini kuvvetli veya orta düzeyde inhibe ettiğinden ilaç etkileşimlerine sebep olmaktadır (Qiao *ve ark.*, 2014; Simmler *ve ark.* 2013). Diğer taraftan meyan ekstrelerinin başlıca bileşiği olan glisirizin de agonist olarak nükleer reseptörlere bağlanmakta ve CYP450 izoenzimlerinden CYP3A4, CYP2B1 ve CYP1A2 proteinlerinin aktivasyonunu artırmaktadır. Yapılan diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar da, meyan ekstrelerinin ve ekstrelerde bulunan bileşiklerin CYP450 izoenzimlerinin inhibisyonu üzerinde belirgin değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur (Wang *ve ark.*, 2013). Bu değişikliklerin düzeyi meyan bitkisinin türlerine, ekstraksiyonda kullanılan çözücülere, CYP450 izoenzimlerinin tipine ve kaynağına bağlıdır. Enzim inhibisyonlarındaki bu değişiklikler doğal olarak ilaçların akut ve kronik toksisitelerini de artırabilmekte veya etkilerini azaltabilmektedir (Isbrucker *ve ark.*, 2006; Kwon *ve ark.*, 2020). Tüm bu bulgulardan hareketle meyan-ilaç etkileşimleri değerlendirildiğinde, meyan kökü preparatlarının önemli ilaç grupları (tansiyon düşürücü ilaçlar, kalp ilaçları, antidiyabetik ilaçlar, diüretik ilaçlar vb.) ile etkileşerek ciddi sağlık sorunlarına neden olabilecekleri unutulmamalıdır. Bu etkileşimlerde meyan preparatlarının dozu ve kullanım süresi önemli unsurlar olarak ön plana çıkmaktadır. Güneydoğu Anadolu bölgesi başta olmak üzere yurdumuzun çeşitli bölgelerinde meyan şerbetinin geleneksel bir içecek olarak sıkça tüketildiği (Kızıl *ve* Tonçer, 2014; Mert *ve ark.*, 2016) ve bu yörelerde ortaya çıkan bazı sağlık sorunlarının başta meyan şerbeti olmak üzere meyan preparatlarının kullanımına dayandırıldığı görülmektedir (Kılınç *ve ark.*, 2014; Zengin *ve ark.*, 2013). Bu durumun aynı dönemde ilaç kullanan hastaları da risk altına sokacağı açıktır. Öte yandan son yıllarda gerek yazılı basında ve gerekse internet ortamında sigarayı bırakmak için önerilen bazı bitkisel karışımlara da rastlanmakta ve bu karışımların bazıla-

rının içeriğinde meyan kökünün de yer aldığı görülmektedir. Bu preparatların T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan onaylı olmaması hem ürün kalitesi, etkinliği ve güvenliği açısından kuşku yaratmakta; hem de ilaçlarla birlikte kullanılmaları durumunda ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarının öngörülmesini engellemektedir.

Meyan preparatlarının güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için bitki-ilaç etkileşimleri yönünden daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir. Bu nedenle gerek hastaların ve gerekse hekimler başta olmak üzere tüm sağlık çalışanlarının bu konuda çok dikkatli olmaları ve meyan ürünlerinin günlük hayattaki kullanımlarını da göz ardı etmemeleri güvenli ilaç kullanımı ve hasta sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Düzenli ilaç kullanımı sırasında meyan preparatlarının ve meyan şerbetinin hem meyan türlerindeki kimyasal bileşim farklılığı hem de hazırlama sırasında kullanılan çözücüler nedeniyle kullanılmaması olası ilaç etkileşimlerinin önlenmesi açısından uygun olacaktır.

Kaynaklar

- Aksu, Ş. 2011. *Salvia officinalis,* in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), *FFD Monografları- Tedavide Kullanılan Bitkiler*, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Asl, M.N., Hosseinzadeh H. 2008. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. *Phytother. Res.* 22,709-724.
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, 3. Baskı, Ankara Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-6257146869).
- Bernardi, M., D'Intino, P.E., Trevisani, F., Cantelli-Forti, G., Raggi, M.A., Turchetto, E., Gasbarrini, G. 1994. Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. *Life Sci.* 55(11), 863-872. doi: 10.1016/0024-3205(94)90042-6.
- Biswas, U.K., Choudhry, B., Amrita, K. 2012. Comparative evaluation of the antidepressant effects of ethanolic and aqueous extract of *Glycyrrhiza glabra* in rats and mice. *J. Glob. Trends Pharm. Sci.* 3, 585-601.
- Cao, J., Chen, X., Lia, J. 2007. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of glabridin, an active flavonoid from the root of *Glycyrrhiza glabra. Drug Metabol. Disp.* 35(4), 539-553.
- Chen, M-F., Shimada, F., Kato, H., Yano, S., Kanaoka, M. 1991. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol. Jpn.* 38, 167-174.
- Chowdhury, B., Bhattamisra, S.K., Das, M.C. 2011. Involvement of monoaminergic system in antidepressant-like activity of *Glycyrrhiza glabra* root extracts in rat. *Pharmacologyonline,* 2, 405-415.
- Dean, L. 2012. Flurbiprofen therapy and CYP 2C9 genotype, in: Pratt, V.M.,

Scott, S.A., Pirmohamed, M., Esquivel, B., Kane, M.S., Kattman, B.I., Malheiro, A.J. (Eds.). *Medical Genetics Summaries*, Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US). PMID 28520347.

- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Dhingra, D., Sharma, A. 2006. Antidepressant-like activity of *Glycyrrhiza glabra* L. in mouse models of immobility tests. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry,* 30(3), 449-454. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.019.
- drugs.com/drug-interactions/licorice-index.html
- Fan, Z.Z., Zhao, W.H., Guo, J., Cheng, R.F., Zhao, J.Y., Yang, W.D., Wang, Y.H., Li, W., Peng, X.D. 2012. Antidepressant activities of flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* and its neurogenesis protective effect in rats. *Yao Xue Xue Bao,* 47(12),1612-1617. PMID: 23460966.
- Farese, R.V., Biglieri, E.G., Shackleton, C.H., Irony, I., Gomez-Fontes, R. 1991. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N. Engl. J. Med.* 325, 1223-1227.
- fda.gov/drugs. www.fda.gov/drugs
- Figueiras, A., Estany-Gestal, A., Aguirre, C., Ruiz, B., Vidal, X., Carvajal, A., Salado, I., Salgado-Barreira, A., Rodella, L., Moretti, U., Ibáñez, L. 2016. CYP 2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet. Genom.* 26(2), 66-73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000186.
- Ha, Y., Wang, T., Li, J., Lu, R., Chen, L., Gan, P. 2020. Herb-drug interaction potential of licorice extract and paclitaxel: A pharmacokinetic study in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 45(2), 257-264. doi: 10.1007/s13318-019-00593-5.
- Hasan, M.K., Ara, I., Mondal, M.S.A., Kabir, Y. 2021. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of *Glycyrrhiza glabra*. *Heliyon,* 7(6), Article ID. e07240. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07240.
- He, W., Wu, J.J., Ning, J., Hou, J., Xin, H., He, Y.Q., Ge, G.B., Xu, W. 2015. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by licochalcone A, a naturally occurring constituent of Licorice. *Toxicol. in vitro* 29(7), 1569-1576. doi: 10.1016/j.tiv.2015.06.014
- Heck, A.M., DeWitt, B.A., Lukes, A.L. 2000. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 57(13),1221-1227.
- Hou, Y.C., Lin, S.P., Chao, P.D. 2012. Liquorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A. *Food Chem.* 135(4), 2307-2312. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.07.061.
- Isbrucker, R.A., Burdock, G.A. 2006. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 46(3),167-192. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.06.002.
- Kataya, H.H., Hamza, A.A., Ramadan, G.A., Khasawneh, M.A. 2011. Effect

of Licorice extract on the complications of diabetes nephropathy in rats. *Drug and Chem. Tox.* 34(2), 101-108.

- Kent, U.M., Aviram, M., Rosenblat, M., Hollenberg, P.F. 2002. The Licorice root derived isoflavan glabridin inhibits the activities of human cytochrome P450S 3A4, 2B6, and 2C9. *Drug Metab. Dispos.* 30(6),709-715. doi: 10.1124/dmd.30.6.709.
- Khanna, A., Kurtzman, N.A. 2006. Metabolic alkalosis. *J. Nephrol.* 19(9), S86-96.
- Kılınç, F., Demircan, F., Yıldırım, Y., Yılmaz, Z., Pekkolay, Z., Tuzcu, A.K. 2014. Meyan kökü (Licorice) kullanımına bağlı hipertansiyon ve hipokalemi ile seyreden beş vakanın değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Der.* 4(4), 186-190. doi: 10.5505/sakaryamj.2014.79553.
- Kızıl, S., Tonçer, Ö. 2014. Diyarbakır ve çevresinde doğadan toplanarak tüketilen bitkiler. Bildiri metni. II. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu 23-25 Eylül 2014, Yalova. https://www.researchgate.net/publication/319482460.
- Kwon, Y.J., Son, D.H., Chung, T.H., Lee, Y.J. 2020. A Review of the pharmacological efficacy and safety of Licorice root from corroborative clinical trial findings. *J. Med. Food* 23(1), 12-20. doi: 10.1089/jmf.2019.4459.
- Lee, C.R., Goldstein, J.A., Pieper, J.A. 2002. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: A comprehensive review of the *in-vitro* and human data. *Pharmacogen.* 12(3), 251-263. doi: 10.1097/00008571-200204000-00010.
- Li, G., Simmler, G., Chen, L., Nikolic, D., Chen, S., Pauli, G.F., Breemen, R.B. 2017. Cytochrome P450 inhibition by three licorice species and fourteen licorice constituents. *Eur. J. Pharm. Sci.* 109, 182-190. doi: 10.1016/j.ejps.2017.07.034.
- Li, H.Y., Xu, W., Su, J., Zhang, X., Hu, L.W., Zhang, W.D. 2010. *In vitro* and *in vivo* inhibitory effects of glycyrrhetinic acid on cytochrome P450 3A activity. *Pharmacol.* 86, 287-292.
- Lv, Q.-L., Wang, G.-H., Chen, S.-H., Hu, L., Zhang, X., Ying, G., Qin, C.-Z., Zhou, H.-H. 2016. *In vitro* and *in vivo* inhibitory effects of glycyrrhetinic acid in mice and human cytochrome P450 3A4. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 13, 84. doi: 10.3390/ijerph13010084.
- Makino, T., Okajima, K., Uebayashi, R., Ohtake, N., Inoue, K., Mizukami, H. 2012. 3-Monoglucuronyl-glycyrrhretinic acid is a substrate of organic anion transporters expressed in tubular epithelial cells and plays important roles in licorice-induced pseudoaldosteronism by inhibiting 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase 2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 342(2), 297-304. doi: 10.1124/jpet.111.190009.
- Mazzio, E., Deiab, S., Park, K., Soliman, K.F. 2013. High throughput screening to identify natural human monoamine oxidase B inhibitors. *Phytother. Res.* 27(6), 818-828. doi: 10.1002/ptr.4795.
- medlineplus.gov/druginfo/herb_All.html
- Mert, A., Şahin, C.B., Akçalı, C.T. 2016. Hatay yöresinde doğal olarak yayılış gösteren bazı tıbbi bitkilerin ekonomik önemleri ve kullanımları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi,* 9(2), 59-61.

- Nabekura, T., Yamaki, T., Ueno, K., Kitagawa, S. 2008. Inhibition of P-glycoprotein and multidrug resistance protein 1 by dietary phytochemicals. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 62(5), 867-873. doi: 10.1007/s00280-007-0676-4.
- ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537365.
- Nobata, S., Ohira, T., Nagae, H., Ushiyama, T., Suzuki, K., Fujita, K. 2001. Licorice induced pseudoaldosteronism in a patient with a non-functioning adrenal tumor. *Hinyokika Kiyo.* 47, 633-635.
- Ojima, M., Satoh, K., Gomibuchi, T., Itoh, N., Kin, S., Fukuchi, S., Miyachi, Y. 1990. The inhibitory effects of glycyrrhizin and glycyrrhetinic acid on the metabolism of cortisol and prednisolone *in vivo* and *in vitro* studies. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi,* 66(5), 584-596. doi: 10.1507/endocrine1927.66.5 584.
- Omar, H.R., Komarova, I., El-Ghonemi, M., Fathy, A., Rashad, R., Abdelmalak, H.D., Yerramadha, M.R., Ali, Y., Helal, E., Camporesi, E.M. 2012. Licorice abuse: time to send a warning message. *Therap. Advan. Endocrinol. Metabol.* 3(4), 125-138. doi: 10.1177/2042018812454322.
- Pandit, S., Ponnusankar, S., Bandyopadhyay, A., Ota, S., Mukherjee, P.K. 2011. Exploring the possible metabolism mediated interaction of *Glycyrrhiza glabra* extract with CYP3A4 and CYP2D6. *Phytother. Res.* 25, 1429-1434.
- Qiao, X., Ji, S., Yu, S-W., Lin, X-H., Jin, H-W., Duan, Y-K., Zhang, L-R., Guo, D-A., Ye, M. 2014. Identification of key licorice constituents which interact with cytochrome P450: evaluation by LC/MS/MS cocktail assay and metabolic profiling. *AAPS J.* 16, 101-113.
- Sigurjonsdottir, H.A., Franzson, L., Manhem, K., Ragnarsson, J., Sigurdsson, G., Wallerstedt, S. 2001. Liquorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J. Hum. Hypertens.* 15, 549-552.
- Simmler, C., Pauli, G.F., Chen, S.N. 2013. Phytochemistry and biological properties of glabridin. *Fitoterapia,* 90,160-184. doi: 10.1016/j.fitote.2013.07.003.
- Sun, Y.B., Li, G.F., Tang, Z.K., Wu, B.Y. 2010. Modulation on the P-glycoprotein in the jejunum by combined use of *Glycyrrhiza inflata* and Kansui. *Acta Pharm. Sinica,* 45(4), 510-516.
- Tamir, S., Eizenberg, M., Somjen, D., Izrael, S., Vaya, J. 2001. Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root. *J. Steroid Biochem. Mol.* 78(3), 291-298. doi: 10.1016/s0960-0760(01)00093-0.
- Tanaka, S., Kuwai, Y., Tabata, M. 1987. Isolation of monoamine oxidase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis* roots and the structure-activity relationship. *Planta Med.* 53(1), 5-8. doi: 10.1055/s-2006-962604.
- Tsukamoto, S., Aburatani, M., Yoshida, T., Yamashita, Y. 2005. CYP3A4 inhibitors isolated from Licorice. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 2002-2004.
- Tu, J-H., He, Y-J., Chen, Y., Fan, L., Zhang, W., Tan, Z-R., Huang, Y-F., Guo, D., Hu, D-L., Wang, D., Zhou, H-H. 2010a. Effect of glycyrrhizin on the activity of CYP3A enzyme in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 66, 805-881.
- Tu, J-H., Hu, D-L., Dai, L-L., Sun, Y., Fan, L., Zhang, M., Tan, Z-R., Chen, Y., Li, Z., Zhou, H-H. 2010b. Effect of glycyrrhizin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes. *Xenobiotica,* 40(6), 393-399. doi: 10. 3109/00498251003748095.

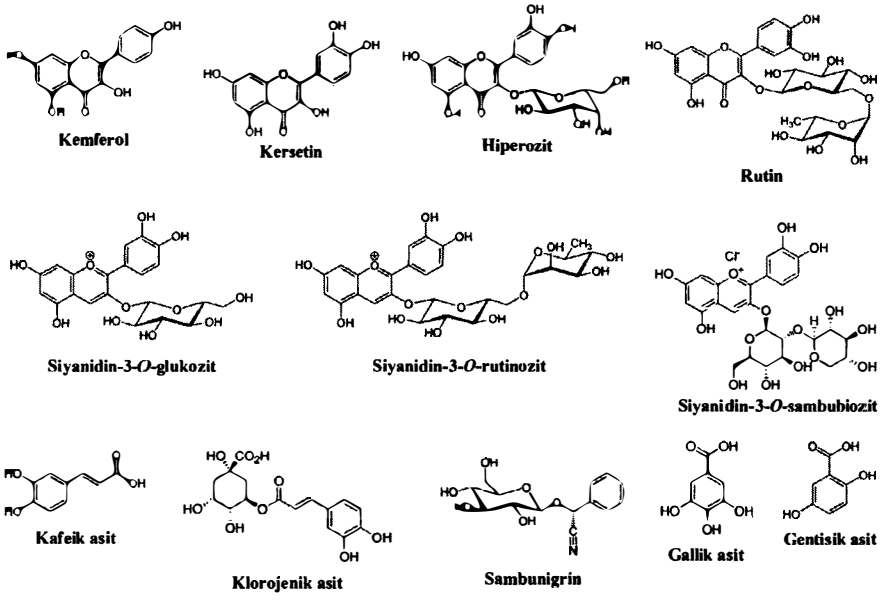
- Wang, W., Hu, X., Zhao, Z., Liu, P., Hu, Y., Zhou, J., Zhou, D., Wang, Z., Guo, D., Guo, H. 2008. Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in the forced swimming test and tail suspension test in mice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psych.* 32(5), 1179-1184. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.021.
- Wang, X., Zhang, H., Chen, L., Shan, L., Fan, G., Gao, X. 2013. Liquorice, a unique "guide drug" of traditional Chinese medicine: A review of its role in drug interactions. *J. Ethnopharmacol.* 150, 781-790.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London (ISBN: 978-0853697602).
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. 1999. World Health Orgazination, Vol. 1, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).
- Zengin, S., Oktay, M.M., Al, B., Arı, Y.D., Boğan, M., Safi, Y., Yıldırım, C. 2013. Dönemsel bir akciğer ödemi nedeni: meyan şerbeti içimi. *Gaziantep Tıp Derg.* 19(2), 99-102. https://dergipark.org.tr/tr/pub/gantepmj/issue/6513/86329
- Zhao, K., Ding, M., Cao, H., Cao, Z. 2012. *In vitro* metabolism of glycyrrhetinic acid by human and rat liver microsomes and its interactions with six CYP substrates. *J. Pharm. Pharmacol.* 64(10), 1445-1451. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01516.x.
- Zhao, Z., Wang, W., Guo, H., Zhou, D. 2008. Antidepressant-like effect of liquiritin from *Glycyrrhiza uralensis* in chronic variable stress induced depression model rats. *Behav. Brain Res.* 194(1), 108-113. doi: 10.1016/j.bbr.2008.06.030.

Mürver
Sambucus nigra L.

Mürver (*Sambucus nigra* L.; Elder, black elder, European elder, elderberry), Viburnaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir.[4] Afrika, Kuzey Amerika, Avrupa ile Batı ve Doğu Asya'da yayılış gösterir. Türkiye'de Kuzey Anadolu'nun dağlık orman bölgelerinde doğal olarak yetişmektedir. Bitki Anadolu'da daha çok mürver adıyla tanınır. Bazı yörelerde kara mürver, patlangaç, şahmelek ve sultanotu gibi isimlerle de anılmaktadır (Demir *ve* Karaalp, 2011). Bitkinin olgun meyveleri ve çiçekleri drog olarak kullanılır (Demir *ve* Karaalp, 2011; Demirezer *ve ark.*, 2022; Liu *ve ark.*, 2022).

Mürver meyvelerinde flavonoitler (rutin, kersetin, izokersitrin, hiperozit), antosiyaninler (siyanidin-3-*O*-glukozit, siyanidin-3-*O*-rutinozit, siyanidin-3,5-di-*O*-glukozit, siyanidin-3-*O*-sambubiozit, siyanidin-3-*O*-sambubiozit-5-*O*-glukozit vd.), fenolik asitler (gallik asit, gentisik asit vd.), triterpenler (ursolik asit, oleanolik asit vd.), şekerler (glukoz ve fruktoz), meyve asitleri (sitrik asit ve malik asit), steroller (β-sitosterol, kampesterol, stigmasterol) vitaminler (A, C, B_2 vitaminleri ve folik asit) ile az miktarda uçucu yağ bulunur (Ağalar, 2019; Demir *ve* Karaalp, 2011; Liu *ve ark.*, 2022; Silva *ve ark.*, 2017) (Şekil 1).

Sambucus nigra L. bitkisi, Caprifoliaceae familyasına kayıtlıyken daha sonra Adoxaceae familyasına alınmıştır (bizimbitkiler.org.tr). Bitki son durumda Viburnaceae familyasına kayıt edilmiştir (worldflora.online).



Şekil 1. Mürver (*Sambucus nigra* L.) meyve ve çiçeklerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Mürver çiçeklerinde flavonoitler (kemferol kersetin, kersitrin, rutin, izokersitrin, astragalin-3-*O*-rutinozit, izoramnetin glukozit, hiperozit, izokersitrozitnaringenin vd.), fenolik asitler (klorojenik asit, *p*-kumaroilkinik asit, dikafeoilkinik asit vd.), triterpenler (ursolik asit, oleanolik asit vd.), triterpenik alkoller (palmitat esterleri halinde α- ve β-amirin), steroller (β-sitosterol, stigmasterol, kampesterol), siyanogenetik heterozitler (sambunigrin), serbest yağ asitleri ile müsilaj ve tanen yapısında bileşikler ve uçucu yağ yer alır (Demir *ve* Karaalp, 2011; Liu *ve ark.*, 2022; Silva *ve ark.*, 2017) (Şekil 1).

Mürver meyveleri terletici, idrar söktürücü ve bağırsak boşaltıcı etki gösterir. Üst solunum yolu rahatsızlıklarının (soğuk algınlığı, grip, bronşit, öksürük) tedavisinde ve ateşli hastalıklarda kullanılır. Bu amaçlarla meyvelerden hazırlanmış meyve tozu taşıyan kapsüller, standardize meyve ekstresi taşıyan sıvı formlar, standardize kuru meyve ekstresi taşıyan efervesan tabletler ve pastiller dahilen kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Hawkins *ve ark.*, 2019).

Mürver çiçekleri de benzer şekilde terletici olarak ve soğuk algınlığı, bronşit, öksürük gibi üst solunum yolu rahatsızlıklarının tedavisinde dahilen

veya haricen kullanılmaktadır. Çiçekler dahilen çay (infüzyon, dekoksiyon), sıvı ekstre veya tentür şeklinde kullanılır. Harici kullanım için çayından (infüzyon) gargara olarak yararlanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Bazı *in vitro* çalışmalarda, mürver bileşenlerinin antidiyabetik, antiviral ve bağışıklık düzenleyici etkilere sahip olduğu; sitokin üretimini artırdığı ve fagositleri aktive ettiği; antioksidan etki ile arteryel kan basıncını düzenlemeye katkısının olduğu; anti-kanser etkilerinin de bulunduğu gösterilmiştir (Banach *ve ark.*, 2021; Miraj, 2016; Oliviera *ve ark.*, 2015; Williamson *ve ark.*, 2009). Ancak bu konulardaki klinik verilerin eksik olduğu görülmektedir.

Önerilen dozlarda kullanılan infüzyon ve ekstrelerinin herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Meyveleri çiğ olarak tüketildiğinde veya çiçek ekstresi yüksek dozlarda kullanıldığında bulantı, kusma veya ishal gibi rahatsızlıklar görülebilir. Olgunlaşmamış meyvelerden hazırlanan ilaç şekilleri de ishal, mide bulantısı, kusma gibi yan etkilere neden olabilir. Akut viral enfeksiyonlarda tedavi süresi etkinin görüldüğü ilk günden başlamak kaydıyla 3-5 gündür. Bir haftadan daha uzun süre kullanılmamalıdır (Demir *ve* Karaalp, 2011; Demirezer *ve ark.*, 2022).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Mürver çiçeği sulu ekstresi üzerinde yapılan bir *in vitro* çalışmada, ekstrenin glukoz alımını %70 oranında artırdığı ancak insülin de verildiğinde glukoz alımı üzerinde ek bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca ekstrenin insülin salımını ve glikojen sentezini uyardığı da belirlenmiştir (Gray *ve ark.*, 2000).

Sıçanlar üzerinde yapılan ve mürver meyvesi ile mürver çiçeğinin morfinin analjezik etkisi ve pentobarbitalin hipnotik etkisi üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, meyve ve çiçeklerin sulu ekstreleri uygulamadan 10 dakika sonra morfinin analjezik etkilerini artırma eğilimi göstermiş fakat 90 dakika sonra her iki deneyde de morfinin etkileri orta derecede azalmıştır. 150'nci dakikadan sonra morfinin analjezik etkisi üzerinde ekstrelerin hiçbir etkisinin kalmadığı görülmüştür. Her iki ekstre de pentobarbital verilen hayvanlarda uyku indüksiyon süresini önemli ölçüde azaltmış ve uyku süresini artırmıştır. Bu sonuçlar, mürver meyve ve çiçekleri ile merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar arasında bir etkileşim olabileceğine işaret etmektedir. Bu etkileşimin ekstrelerin karaciğerdeki *katalaz* ve *peroksidaz* enzimlerinin aktivitesini azaltmasın-

dan ve lipit peroksidasyonunu artırmasından kaynaklandığı öngörülmüştür (Jakovlyević *ve ark.*, 2001).

Mürver bitkisinin ilaçlarla olan etkileşimlerine dair *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların iyi planlanmış randomize ve çift kör klinik çalışmalarla incelenmesine ve değerlendirilmesine gerek vardır.

İçeriğinde mürver (*Sambucus nigra*) ve ekinezya (*Echinacaea purpurea*) bulunan bitkisel bir ürün ile rekombinant insan CYP3A4 enziminin ve substrat olarak testosteronun kullanıldığı *in vitro* bir çalışmada elde edilen veriler, ürünün nispeten zayıf bir CYP3A4 inhibisyonu gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak çalışma irdelendiğinde bu inhibisyonun neredeyse sadece *E. purpurea* tarafından gerçekleştirildiği yorumu yapılmıştır. Bu sonuç *Sambucus nigra*'nın önemsiz bir inhibisyon potansiyeli olabileceğine işaret etmektedir (Schrøder-Aasen *ve ark.*, 2012).

Mürver, turnayemişi, rezene, zencefil, atkuyruğu ve ahududu gibi bitkileri içeren bitkisel ürünlerin CYP1A2, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimleri üzerindeki inhibitör potansiyellerinin araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada, bitkisel ürünlerin sulu veya etanollü ekstreleri kullanılmış ve çalışma pozitif inhibitör kontrollerin varlığında rekombinant cDNA tarafından eksprese edilen insan CYP izoenzimleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonunda mürver içeren tabletlerin (ürün aynı zamanda C vitamini de içermektedir) CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 izoenzimlerini inhibe ettikleri görülmüş ve IC_{50} değerleri sırasıyla 3612±210 μg/mL, 4323±356 μg/mL ve 3086±120 μg/mL olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar mürver bitkisinin CYP3A4 izoenzimini önemli ölçüde inhibe etmediğini işaret etmiş ve önceki *in vitro* çalışma sonuçları (Schroder-Aasen *ve ark.*, 2012) ile uyumlu bulunmuştur (Langhammer *ve* Nilsen, 2014).

Mürver ekstresinin CYP450 izoenzimlerinin indüksiyonlarını kontrol eden nükleer reseptörlerin transkripsiyonel aktiviteleri üzerindeki etkilerini görmek amacıyla geçici olarak transfekte edilmiş karaciğer hücreleri (HepG2) ile yapılan bir çalışmada, mürver ekstresinin pregnan X reseptörü (PXR) ve aril hidrokarbon (AhR) reseptörlerinin transkripsiyonel aktivitelerini orta düzeyde artırabileceği belirlenmiştir. Ekstre CYP3A4 izoenzimi üzerinde orta düzeyde, CYP1A2 izoenzimi üzerinde ise zayıf bir inhibisyon göstermiştir (Husain *ve ark.* 2022).

Mürver bitkisinin ilaç taşıyıcı proteinlerden P-glikoprotein (P-gp) üzerinde orta düzeyde bir inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (Husain *ve ark.* 2022).

SONUÇ

Mürver meyveleri ve çiçekleri terletici, idrar söktürücü ve bağırsak boşaltıcı etkiye sahiptir. Soğuk algınlığı, grip, bronşit, öksürük gibi üst solunum yolları rahatsızlıklarında ve ateşli hastalıklarda sıvı ilaç şekilleri veya meyve tozu taşıyan kapsüller, standardize kuru meyve ekstresi taşıyan efervesan tabletler veya pastiller şeklinde dahilen kullanılırlar.

Literatürde mürver bitkisi ile ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren herhangi bir klinik veri bulunmadığından olası etkileşimler nedeniyle diğer alınan ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez.

Kaynaklar

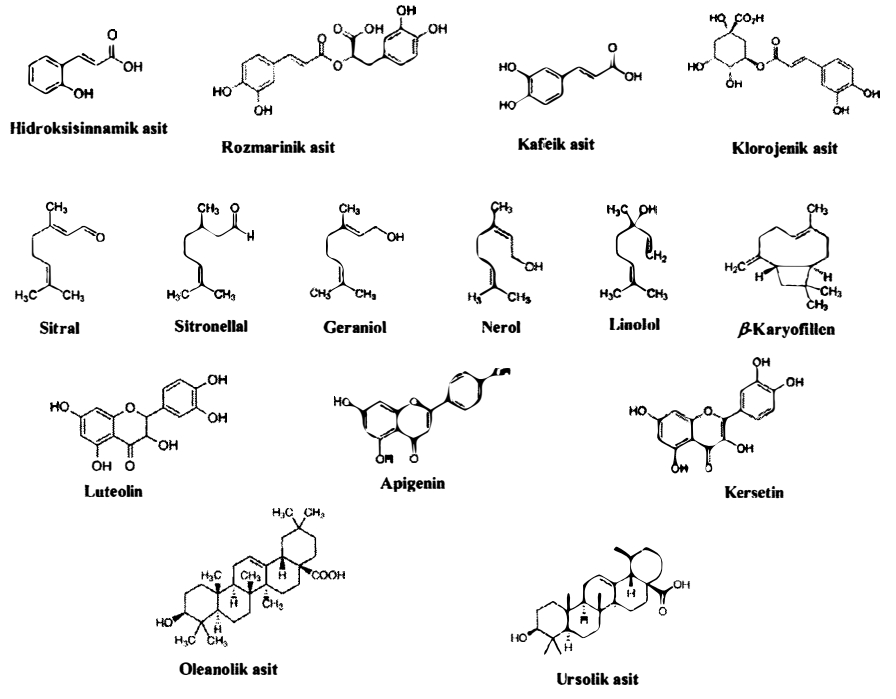
- Ağalar, H.G. 2019. Elderberry (*Sambucus nigra* L.), in: *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, Nabavi, S.M., Silva, A.S. (Eds.), Academic Press, London. (ISBN: 978-0128124918).
- Banach, M., Khaidakov, B., Korewo, D., Wesierska, M., Cyplik, W., Kujawa, J., Ahrné, L.M., Kujawski, W. 2021. The chemical and cytotoxic properties of *Sambucus nigra* extracts-A natural food colorant. *Sustainability.* 13, 12702. doi: 10.3390/su132212702.
- www.bizimbitkiler.org.tr/list.html
- https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-708/elderflower EMA (Assessment Report), 2018
- Demir, S., Karaalp, C. 2011. *Sambucus nigra* - Mürver, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). *FFD Monografları, Tedavide Kullanılan Bitkiler*, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara (ISBN: 978-975-5670-73-7).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Gray, A.M., Abdel-Wahab, Y.H.A, Flatt, P.R. 2000. The traditional plant treatment, *Sambucus nigra* (elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions *in vitro*. *J. Nutr.* 130, 15-20.
- Hawkins, J., Baker, C., Cherry, L., Dunne, E. 2019. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement. Ther. Med.* 42, 361-365.
- Husain, I., Dale, O.R., Martin, K., Gurley, B.J., Adams, S.J., Avula, B., Chittiboyina, A.G., Khan, I.A., Khan, S.I. 2023. Screening of medicinal plants for possible herb-drug interactions through modulating nuclear receptors, drug-metabolizing enzymes and transporters. *J. Ethnopharmacol.* Article ID. 301, 115822. doi: 10.1016/j.jep.2022.115822.
- Jakovljević, V., Popović, M., Mimica-Dukić, N., Sabo, J. 2001. Interaction of *Sambucus nigra* flower and berry decoctions with the actions of centrally acting drugs in rats. *Pharm. Biol.* Article ID. 39, 142145.

- Langhammer, A.J., Nilsen, O.G. 2014. *In vitro* inhibition of human CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4 by six herbs commonly used in pregnancy. *Phytother. Res.* 28, 603-610.
- Liu, D., He, X.-Q., Wu, D.-T., Li, H.-B., Feng, Y.-B., Zou, L., Gan, R.-Y. 2022. Elderberry (*Sambucus nigra* L.): Bioactive compounds, health functions, and applications. *J. Agric. Food Chem.* 70, 14, 4202-4220.
- Miraj, S. 2016. Chemical composition and pharmacological effects of *Sambucus nigra*. *Der Pharm. Chem.* 8(13), 231-234.
- Oliviera, S.G.D., Piva, E., Lung, R.G. 2015. The possibility of interactions between medicinal herbs and allopathic medicines used by patients attended at basic care units of the Brazilian Unified Health System. *Nat. Prod. Chem. Res.* 3(2), 171-177.
- Schrøder-Aasen, T., Molden, G., Nilsen, O.G. 2012. In vitro inhibition of CYP3A4 by the multiherbal commercial product Sambucus Force and its main constituents *Echinacea purpurea* and *Sambucus nigra*. *Phytother. Res.* 26, 1606-1613.
- Silva, P., Ferreira, S., Nunes, F.M. 2017. Elderberry (*Sambucus nigra* L.) by-products a source of anthocyanins and antioxidant polyphenols. *Ind. Crops Prod.* 95, 227-234.
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- worldflora.online: http://www.worldfloraonline.org

Oğulotu
Melissa officinalis L.

Oğulotu (*Melissa officinalis* L.; Lemon balm, Sweet balm), Lamiaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Batı Asya ve Akdeniz ülkelerinde yetişir (Baytop, 2021). Bitkinin üç alt türü vardır. Bu türlerden ikisi kokusuz olup; üçüncü alt tür olan *M. officinalis* subsp. *officinalis* L. limon kokuludur. Bu alt türün yaprakları sinirsel gerginlikte sakinleştirici, uyku bozukluklarında ve sinirsel nedenli mide-bağırsak hastalıklarında ve migrende kullanılır (Cases *ve ark.*, 2011; Demirezer *ve ark.*, 2019; EMA Monographs, 2013; Kennedy *ve ark.*, 2004; Wheatley *ve ark.*, 2005).

Bitkinin yapraklarında fenolik asitler (hidroksisinnamik asit, rozmarinik asit, kafeik asit, klorojenik asit), uçucu yağ (sitral, sitronellal, geraniol, nerol, linalol, β-karyofillen), flavonoitler (luteolin, apigenin, kersetin, kemferol glikozitleri, hesperidin), triterpenler (ursolik asit, oleanolik asit), fenilpropanoit glikozitleri ve tanen bulunur (Şekil 1) (Baykan *ve* Demiröz, 2017; Zeybek *ve* Haksel, 2011).



Şekil 1. Oğulotu (*Melissa officinalis* L.) yapraklarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin yapraklarından çay (infüzyon), sıvı ekstre, tentür ve krem şeklinde hazırlanan formülasyonlar tıbbi amaçla kullanılır. Sıvı ekstre ve tentürü uyku düzensizliklerinde gece yatmadan 30 dakika önce alınır. Ayrıca sulu ekstresinden de 2 hafta süre ile uyku bozukluklarında yararlanılır. Sulu ekstreyi %1 oranında içeren kremler topik olarak antiviral amaçla kullanılır (Demirezer *ve ark*, 2019; EMA Monographs, 2013; medscape.com).

Uykusuzluktaki etki mekanizması bilinmemekle beraber, bileşimindeki rozmarinik, ursolik ve oleanolik asitlerden dolayı *GABA-transaminaz enzimini* inhibe etmek suretiyle GABA-erjik yolak üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir (Awad *ve ark.*, 2009). Oğulotu ekstresinin farelerde serum kortikosteron düzeyini azalttığı; GABA düzeyini artırdığı ve MAO enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (López *ve ark.*, 2009; Yoo *ve ark.*, 2011). Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada, 65-80 yaşları arasındaki 42 hafif ve orta şiddette Alzheimer has-

tasına oğulotunun %45 etanollü ekstresi 4 ay süre ile günde 60 damla verilmiştir. Süre sonunda hastaların bilişsel faaliyetlerinin plasebo grubuna oranla anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (Akhondzadeh *ve ark.*, 2003; Baykan *ve* Demiröz, 2017; Kennedy *ve ark.*, 2002).

Etanol ve etilasetat ekstrelerinin *in vitro* olarak *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus mirabilis*'e karşı antimikrobiyal etkili olduğu ve etkinin bazı antibiyotikler (amoksisilin, tetrasiklin ve kloramfenikol) ile sinerjizm gösterdiği tespit edilmiştir (Stefanović *ve* Comic, 2012). Yapraklardan buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın, badem yağı ile %10'luk karışımı krem şeklinde sivilce, akne ve uçuk tedavisinde ayrıca gargara olarak hidrosolleri de ağız ve diş eti iltihaplarında haricen kullanılır (Allahverdiyev *ve ark.,* 2004; Demirezer *ve ark.*, 202, 2022a, 2023). Uçucu yağdan sakinleştirici, uyku bozukluklarında, streste ve kaygı giderici olarak difüzyon ile ortama verilen buharların solunması şeklinde de yararlanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022b). Aromaterapide yaygın bir kullanımı olan oğulotu uçucu yağı, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve desteklenmesine yardımcı olmak üzere masaj, koklama ve difüzyon ile yapılan uygulamalarda kullanılan aromaterapötiklerin bileşiminde yer alır (Demirezer *ve ark.*, 2022c).

SONUÇ

Oğulotu, genellikle iyi tolere edilen bir bitkidir. Çoğunlukla uyku düzensizliklerinde çay (infüzyon) halinde kullanılır. Literatürde oğulotunun ilaçları metabolize eden enzimler veya taşıyıcı protein sistemleri üzerindeki etkilerini gösteren araştırmalara ve ilaç etkileşimlerine ait herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

Aşırı duyarlık, sedasyon ve topik kullanımında görülen cilt irritasyonları en sık rastlanan yan etkileridir. Oğulotu tüketimi sırasında oluşacak sedasyon ve tiroid hormonu etkisindeki azalma riski nedeniyle sinir sistemi üzerine sedatif etki gösteren ilaçları ve hipotroidizm vakalarında tiroid hormonu kullanan kişilerin hekimlerine danışmaları gerekir (rxlist. com). İyi klinik uygulamaları kapsamındaki çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle oğulotu preparatlarının hamilelik ve emzirme döneminde kullanılması önerilmez (Demirezer *ve ark.*, 2019; EMA Monographs, 2013).

Kaynaklar

- Akhondzadeh, S., Noroozian, M., Mohammadi, M., Ohadinia, S., Jamshidi, A.H., Khani, M. 2003. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 74(7), 863-866. doi: 10.1136/jnnp.74.7.863.
- Allahverdiyev, A., Duran, N., Özgüven, M., Koltaş, S. 2004. Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against *Herpes simplex* virus type-2. *Phytomed.* 11(7-8), 657-661. doi: 10.1016/j.phymed.2003.07.014.
- Awad, R., Muhammad, A., Durst, T., Trudeau, V.L., Arnason, J.T. 2009. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an *in vitro* measure of GABA transaminase activity. *Phytother. Res.* 23,1075-1081.
- Baykan, Ş., Demiröz, T. 2017. *Melisa officinalis,* Oğulotu, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), *FFD Monografları-Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Cases, J., Ibarra, A., Feuillère, N., Roller, M., Sukkar, S.G. 2011. Pilot trial of *Melissa officin*alis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med. J. Nutrition Metab.* 4(3), 211-218. doi: 10.1007/s12349-010-0045-4.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022a. A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7479-95-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2022b. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma ve Uykusuzluk*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-07-4).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022c. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-12-8).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2023. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-14-2).
- EMA Monographs. 2013. EMA/HMPC/196745/2012, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)-Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium.

- Kennedy, D.O., Little, W., Scholey, A.B. 2004. Attenuation of laboratory induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Psychosom. Med.* 66(4), 607-613.
- Kennedy, D.O., Scholey, A.B., Tildesley, N.T., Perry, E.K., Wesnes, K.A. 2002. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 72(4), 953-964. doi: 10.1016/s0091-3057(02)00777-3.
- López, V., Martín, S., Gómez-Serranillos, M.P., Carretero, M.E., Jäger, A.K., Calvo, M.I. 2009. Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis*. *Neurochem. Res.* 34(11),1955-1961. doi: 10.1007/s11064-009-9981-0.
- medscape.com/drug/balm-bee-balm-lemon-balm-344501#5
- rxlist.com/lemon balm/supplements.htm
- Stefanović, O., Comic, L. 2012. Synergistic antibacterial interaction between *Melissa officinalis* extracts and antibiotics, *J. Appl. Pharm. Sci.* 2(1), 1-5.
- Wheatley, D. 2005. Medicinal plants for insomnia: A review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J. Psychopharmacol.* 19, 414-421.
- Yoo, D.Y.., Choi, J.H., Kim, W., Yoo, K.Y., Lee, C.H., Yoon, Y.S., Won, M.H., Hwang, I.K. 2011. Effects of *Melissa officinalis* L. (lemon balm) extract on neurogenesis associated with serum corticosterone and GABA in the mouse dentate gyrus. *Neurochem. Res.* 36(2), 250-257. doi: 10.1007/s11064-010-0312-2.
- Zeybek, U., Haksel, M. 2011. *Türkiye'de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları*, 2. Baskı, Meta Basım ve Matbaacılık Hizmetleri, İzmir (ISBN: 978-605-88707-0-3).

Rezene
Foeniculum vulgare Miller

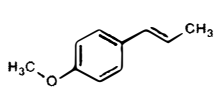
Rezene (*Foeniculum vulgare* Miller; Fennel), Apiaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Akdeniz bölgesinde doğal olarak yetişir, Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Güney Amerika'da kültürü yapılır. Türkiye'de Kuzey Anadolu'da doğal olarak yetişmekte; Ege ve Akdeniz bölgelerinde de kültürü yapılmaktadır (Baytop, 2021; Czygan *ve ark.*, 2001; Erdemoğlu, 2017; Hedge *ve* Lamond, 1972). Bitkinin meyveleri kurutulduktan sonra drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Rezenenin 2 varyetesi bulunur: Acı rezene (*Foeniculum vulgare* Mill. ssp. *vulgare* var. *vulgare*) ve tatlı rezene (*Foeniculum vulgare* Mill. ssp. *vulgare* var. *dulce* (Mill.) Thellung.) Her iki varyetenin meyvelerinden elde edilen uçucu yağ (*trans*-anetol, fenkon, östragol, anisaldehit, α-ve β-pinen, α-tuyen, α-fenken, kamfen, 3-karen, sabinen, α-fellandren, mirsen, limonen, α-ve γ-terpinen, *cis*-osimen, terpinolen, *trans*-osimen, fenkil asetat, apiol ve *p*-simen taşır), stilben türevi bileşikler (miyabenol C, *cis*-miyabenol C, foenikulozit I, foenikulozit II, foenikulozit III ve foenikulozit IV), steroller (β-sitosterol, stigmasterol), organik asitler (sitrik asit, malik asit, okzalik asit, tartarik asit) içerir (Bowes *ve* Zheljazkov, 2004; Chatzopoulou *ve ark.*, 2006; Damianova *ve ark.*, 2004; Damjanovic *ve ark.*, 2005; Heinrich *ve ark.*, 2004; Kurkcuoglu *ve ark.*, 2003; Ono *ve ark.*, 1997; Plessi, 1995).

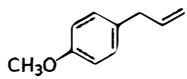
Tatlı rezenenin uçucu yağı acı rezeneye kıyasla önemli ölçüde daha az fenkon içerir ve meyvenin aromasına tatlı *trans*-anetol hakimdir (arzneipflanzenlexikon.info/en/fennel.php).

Acı rezene meyvelerinden elde edilen uçucu yağ en az %60 anetol ve %15 fenkon taşımalıdır. Tatlı rezene meyvelerinden elde edilen uçucu yağ ise %80'den daha az anetol taşımamalıdır. Avrupa Farmakopesinde acı rezene (Foeniculi amari fructus), tatlı rezene (Foeniculi dulcis fructus), acı rezene meyvesi uçucu yağı (Foeniculi amari fructus aetheroleum), acı rezene herbası uçucu yağı (Foeniculi amari herbae aetheroleum) kayıtlıdır (Eur. Ph., 2000; ncbi.nlm.nih.gov).

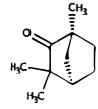
Rezene meyveleri, bir fitoöstrojen olan anetolün yanı sıra fenkon, östragol, 1,8-sineol (okaliptol) ve diğer bileşenlerden oluşan bir uçucu yağ içerir (Şekil 1).



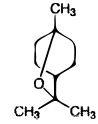
trans-Anetol



Östragol



Fenkon



1,8-Sineol

Şekil 1. Rezene (*Foeniculum vulgare* Miller) meyvelerinin uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Rezene meyveleri mide-bağırsak sisteminde şişkinlik, hazımsızlık, kasılma gibi hafif şikayetlerde, kadınlarda âdet dönemindeki hafif kasılmalarda, soğuk algınlığında balgam söktürücü ve süt artırıcı olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; ESCOP Monographs, 2003). Rezene meyveleri süt artırıcı olarak bazı ruhsatlı karışımlara dahil edilmiştir (Sibeko *ve* Johns, 2021; Winterfeld *ve ark.*, 2012). Bazı çalışmalarda, rezene ile yapılan galaktogog tedavide süt hacmi, yağ içeriği ve bebek kilo alımı gibi parametrelerde artış bulunmuştur. Ancak emziren annelerde rezene kullanımı ile serum prolaktin miktarında herhangi bir artış saptanmamıştır (Breastfeeding challenges, 2021; Brodribb, 2018; Vafaei *ve ark.,* 2018).

Rezene uçucu yağı, solunum yolu rahatsızlıklarında balgam söktürücü olarak, öksürük ve bronşitte, hazımsızlıkta, ağrılı bulantı, geğirme ve yanmalarda, gaz şikayetlerinde, ishal veya kabızlıkta, kronik kolitte, kas ağrılarında kullanılır (Demirezer *ve ark.,* 2021).

Rezene uçucu yağı taşıdığı *trans*-anetol ve östragol nedeniyle 2 haftadan uzun süre uygulanmamalıdır. 4-12 yaş arasındaki çocuklarda ise 1 haftadan daha uzun süre kullanılmamalıdır. Anetolün merkezi sinir sistemini aktive ettiği ve aşırı kullanımının istemsiz çırpınmalara neden olabileceği belirtildiğinden, sara hastalarında yüksek dozlar zararlıdır. Ayrıca depolama sırasında ışığa maruz kalması halinde anetolden östrojenik özelliklere sahip 'fotoanetol/dianetol' oluşabilir. Ayrıca saf östragol ile fareler üzerinde 12 ay süre ile yapılan çalışmalarda hayvanların karaciğerlerinde tümörlerin oluştuğu gözlenmiştir. Ancak bu sonuç, rezene meyvesi ve rezene uçucu yağına atfedilemez (arzneipflanzenlexikon.php).

Tatlı rezene uçucu yağı %0,2-8,0 oranında (+)-fenkon içerir ve farelerde deri altına 1,133 mg/kg dozda enjekte edilen (+)-fenkon istemsiz çırpınmalara neden olmuştur. Bu miktar insanlarda 79,3 g (+)-fenkon veya 991 g tatlı rezene yağına eşdeğerdir. Fenkon, sıçanlarda 6,160 mg/kg (eşdeğer insan dozu 431 g) dozda nöbetlere neden olmamıştır. Bu fenkon dozu, en az 5,4 kg rezene uçucu yağının insan tarafından alımına veya önerilen maksimum oral dozun 10.000 katına eşdeğerdir. Tatlı rezene yağı ayrıca %58,1-91,8 oranında *(E)*-anetol[1] içerir. Toksisite testinde, 7 gün boyunca 3,2 veya 5 g/kg'lık tek doz veya derialtına (intraperitoneal-*ip*.) 300 mg/kg/gün doz anetol verilen kemirgenlerde konvülziyon oluşmamıştır. 1,5 mg/kg tek doz tatlı rezene yağı verilen sıçanlarda da konvülziyon olmamıştır (Tisserand *ve* Young, 2014). Bu nedenle rezene kullanımı sırasında istenmeyen etkilerin oluşması halinde bu etkilerin hepsi rezeneye atfedilmemelidir ancak rezene kullananların hekimlerine bildirimde bulunmaları önemlidir.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Tatlı rezene uçucu yağı; antikoagülanlar, antiplatelet ajanlar, düşük molekül ağırlıklı heparinler, trombolitik ajanlar, siprofloksazinle, oral kontraseptiflerle, östrojenik ilaçlarla ve diğer hormon preparatlarıyla etkileşebilir (titck.gov.tr).

Rezene, bir antibiyotik olan siprofloksasinin emilimini, dağılımını ve eliminasyonunu etkileyerek ilacın etkisini değiştirebilir. Bu etkileşimi önlemek için rezene siprofloksasinden en az bir saat sonra alınmalıdır. Östrojen ve tamoksifen ile birlikte rezene kullanıldığında ilaçların etkisini değiştirebilir. Ayrıca doğum kontrol hapları ile de etkileşimleri söz konusudur (rxlist.com; webmd.com; Zhu *ve ark*., 1999).

SONUÇ

Rezene mide bağırsak sisteminde şişkinlik, hazımsızlık, kasılma gibi hafif şikayetlerde, kadınlarda âdet dönemindeki hafif kasılmalarda, soğuk algınlığında balgam söktürücü ve süt artırıcı olarak kullanılır. Rezene uçucu yağının bileşimindeki östrojenik etkili anetol, merkezi sinir sistemini uyardığı ve aşırı kullanımı istemsiz çırpınmalara (konvülziyonlara) neden olabileceği için sara hastaları, hormon ve hormon replasman tedavisi görenler, östrojene bağlı kanseri bulunan kadınlar ve doğum kontrol hapı alanlar ile hamileler tarafından kullanılmama-

lıdır. Süt akışını artırmakla birlikte süte geçen miktar hakkında yeterli bilimsel veri bulunmaması nedeniyle emzirme döneminde alınmamalıdır. Anetole duyarlılığı olan kişilerde solunum sistemi üzerinde alerjik reaksiyonlar gözlenebilir. Diyabet hastaları, kanaması olan hastalar ile kan sulandırıcı ilaç alanlar dikkatli olmalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2021).

Rezene için belirgin bir ilaç etkileşimi söz konusu değildir. Ancak bu durum hiçbir etkileşimin olmadığı anlamına gelmemelidir. İlaçlarla eşzamanlı olarak rezene meyveleri ve/veya uçucu yağı kullanıldığında mutlaka hekime bildirilmelidir (drugs.com).

Kaynaklar

- arzneipflanzenlexikon.info/en/fennel.php
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Bowes, K.M., Zheljazkov, V.D. 2004. Essential oil yields and quality of fennel grown in *Nova Scotia, Hort. Sci.*, 39, 1640-1643.
- Breastfeeding challenges: ACOG Committee Opinion, Number 820. 2021. *Obstet. Gynecol.* 137, e42-e53.
- Brodribb, W. ABM Clinical Protocol #9. 2018. Use of galactogogues in initiating or augmenting maternal milk production, second revision. *Breastfeed Med.* 13, 307-314.
- Chatzopoulou, P.S., Koutsos, T.V., Katsiotis, S.T. 2006. Study of nitrogen fertilization rate on fennel cultivars for essential oil yield and composition, *J. Vegetable Sci.*, 12, 85-93.
- Czygan, F.C., Frohne, D., Höltzel, C., Nagell, A., Pfänder, H.J., Willuhn G., Buff, W. 2001. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals* (Ed. Grainger Bisset N.), Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart. (ISBN: 3887630793).
- Damianova, S., Stoyanova, A., Konakchiev, A., Djurdjev, I. 2004. Supercritical carbon dioxide extracts of spices. 2. Fennel (*Foeniculum vulgare* Mill. var. *dulce* Mill.), *J. Essent. Oil-Bearing Plants*, 7, 247-249.
- Damjanovic, B., Lepojevic, Z., Zivkovic, V., Tolic, A. 2005. Extraction of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) seeds with supercritical CO_2: Comparison with hydrodistillation, *Food Chem.*, 92, 143-149.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- drugs.com/drug-interactions/fennel.html
- Erdemoğlu, N. 2017. *Foeniculum vulgare* - Rezene, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monog-*

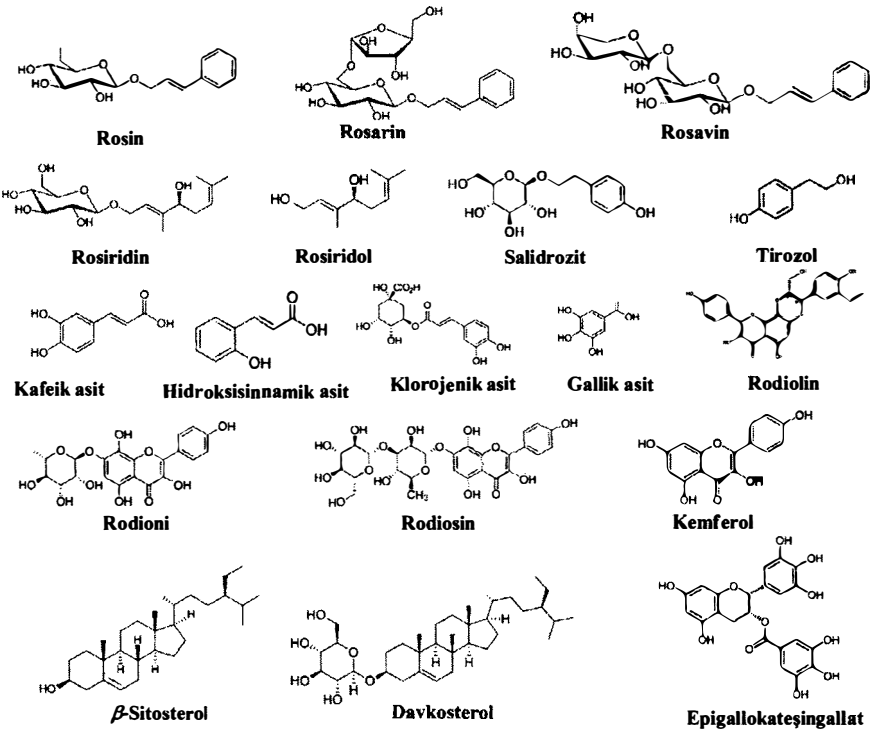
rafları Bitkiler ve Etkileri, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- ESCOP Monographs, 2003. 2nd ed. Thieme, New York NY.
- European Pharmacopoeia, 2000. Fennel, Bitter, 3rd ed., Supplement, Council of Europe, Strasbourg
- Hedge, I.C., Lamond, J.M. 1972. *Foeniculum* Miller, in "*Flora of Turkey and the East Aegean Islands*" (ed. Davis, P.H.), Vol.4, University Press, Edinburgh.
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., Williamson, E.M. 2004. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Kurkcuoglu, M., Sargin, N., Baser, K. H. C. 2003. Composition of volatiles obtained from spices by microdistillation, *Chem. Nat. Comp.*, 39, 355-357.
- ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501793/
- Ono, M., Masuoka, C., Ito, Y., Niiho, Y., Kinjo, J., Nohara, T. 1997. Anti-oxidative and antihyaluronidase activities of some constituents from Foeniculi fructus (fruit of *Foeniculum vulgare* Miller), *Food Sci. Technol. Int.*, 3, 53-55.
- Plessi, M. 1995. Evaluation of levels of organic acids, sugars and minerals in widely consumed vegetables: Effects of microwave cooking. *Rivista di Scienza dell'Alimentazione*, 24, 23-33.
- rxlist.com/consumer_fennel/drugs-condition.htm
- Sibeko, L., Johns, T. 2021. Global survey of medicinal plants during lactation and postpartum recovery: Evolutionary perspectives and contemporary health implications. *J. Ethnopharmacol.* 270. Article ID. 113812.
- Tisserand, R. Young, R. 2014. The nervous system, in: *Essential Oil Safety*, 2nd ed. Fennel oil. Churchill Livingstone, Edinburgh. (ISBN: 978-0-443-06241-4).
- titck.gov.tr/storage/Archive/2021/dynamicModulesAttachment/FoeniculumvulgareMillersubsp.vulgarevar.dulceMillerf5cce404-a34f-4ea7-bc1d-ab01d76edfc8.pdf
- Vafaei, F., Valizadeh, S., Javadzadeh, Y. 2018.The effect of fennel syrup on prolactin levels of blood serum in newly delivered mothers: A triple-blind randomized controlled trial. *Ann. Trop. Med. Public Health.* 16(Sp Iss), S44389.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-311/fennel
- Winterfeld, U., Meyer, Y., Panchaud, A., Einarson, E. 2012. Management of deficient lactation in Switzerland and Canada: A survey of midwives' current practices. *Breastfeed. Med.* 7, 317-318.
- Zhu, M., Wong, P.Y.., Li, R.C. 1999. Effect of oral administration of fennel (*Foeniculum vulgare*) on ciprofloxacin absorption and disposition in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 51(12), 1391-1396. doi: 10.1211/0022357991777218.

Rodiola

Rhodiola rosea L.

Rodiola (*Rhodiola rosea* L.; Golden root, Rose root) türleri, Crassulaceae familyasına kayıtlı bitkilerdir. Kuzey Avrupa ve özellikle İrlanda'da yetişen bitkinin kök ve rizomları drog olarak kullanılır (Ballmann *ve ark.*, 2019; Demirezer *ve ark.*, 2022; Panossian *ve ark.*, 2010; Tatlı *ve* Kahraman, 2011). Rodiola kökleri, Ayurveda tıbbında stres ve yorgunluğa uyum sağlamak, direnç artırmak (adaptojen), zihinsel performansı güçlendirmek ve depresyon belirtilerini azaltmak amacıyla kullanılmıştır (Rege *ve ark.*, 1999). Doğu Avrupa ülkelerinde de beyin toniği olarak köklerden yararlanılmıştır (drugs.com).

Kök ve rizomlarda başlıca rosafinler olarak bilinen monoterpen alkol ve fenilpropanoit glikozitleri (rosin, rosarin, rosavin), monoterpenoitler (rosiridin, rosiridol) feniletanoitler [salidrozitler/rodiolozitler (hidroksil-, metoksil- ve metil-oktadienil ve oktenil glikozitler)], tirazol ve fenolik asitler (kafeik asit, hidroksisinnamik asit, klorojenik asit, gallik asit) bulunur. Ayrıca flavonoitler (rodiolin, rodionin, rodiosin, kemferol ve glikozitleri), steroller (β-sitosterol, davkosterol), tanenler (EGCG) ve ligninler ile az miktarda gül kokulu uçucu yağ (geraniol, mirtenol taşır) bulunur (Dubichev *ve ark.*, 1991; Tatlı *ve* Kahraman, 2011).



Şekil 1. Rhodiola (*Rhodiola rosea* L.) köklerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Rodiola köklerinden hazırlanan standart ekstre (SHR-5), %2,7 rodiolozit, %6 rosavin ve %0,8 tirazol içerir (Ganzera *ve ark.*, 2001). Bu ekstrenin sıcaklık, oksidatif stres ve ağır metal gibi çevresel stres altında suda yaşayan salyangoz (*Lymnaea stagnalis*) yumurtalarının yaşamını sürdürmelerinde fitoadaptojen olarak koruyucu özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Boon-Niermeijer *ve ark.*, 2000).

Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, standart rodiola ekstresinden (SHR-5) hazırlanan 50 mg'lık tabletler sınav öncesi 20 gün süre ile 80 öğrenciye günde 2 kez verilmiştir. SHR-5 tabletlerini alan grupta, fiziksel ve mental yorgunlukta çok belirgin iyileşme görülmüştür (Spasov *ve ark.*, 2000). Rodiola ekstresini içeren tabletleri takviye amaçlı kullanan 56 hekim, gece nöbetleri sırasındaki yorgunluklarını giderdiğini belirtmişlerdir (Darbinyan *ve ark.*, 2000; Ishaque *ve ark.*, 2012; Olsson *ve ark.*, 2009). Plasebo kontrollü bir çalışmada, 161 bireye 185 mg rodiola standart ekstresi (SHR-5) içeren tabletlerden günde 3 kez veril-

miştir. Bireylerin mental aktivitelerinde plaseboya oranla çok belirgin bir iyileşme görülmüştür (Punja *ve ark.*, 2014; Shevtsov *ve ark.*, 2003). Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, 3 mg/kg ekstre verildikten bir saat sonra 6 mil boyunca bisiklet sporu yapan 15 kişinin nabızlarının plaseboya oranla daha düşük olduğu ve mesafeyi daha kısa sürede tamamladıkları görülmüştür (Noreen *ve ark.*, 2013).

R. rosea köklerinin metanol ve sulu ekstreleri 100 g/mL konsantrasyonda MAO-A'yı sırasıyla %92,5 ve %84,3; MAO B yi ise %81,8 ve 88,9 inhibe etmiştir. En etkili bileşik olan rosiridinin

10^{-5} M konsantrasyonda MAO-B'yi %80'nin üzerinde inhibe ettiği görülmüştür. Kökler MAO-A'yı inhibe etmek suretiyle antidepresan etki gösterirken, MAO-B'yi inhibe ederek Parkinson ve Alzheimer hastalığındaki belirtilerin iyileşmesini sağlamaktadır. Bu bulgular *R. rosea* bitkisinin halk tıbbında depresyon ve diğer sinir sistemi hastalıklarındaki kullanılışlarını da doğrulamaktadır (van Diermen *ve ark.*, 2009). Bir başka çalışmada 170 mg SHR-5 içeren tabletlerden 31 kişiye günde 2 tablet (toplam 340 mg), 29 kişiye ise günde 4 tablet (toplam 680 mg) olacak şekilde 6 hafta süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda orta derecedeki depresyonda plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin bir iyileşme görülmüştür (Darbinyan *ve ark.*, 2007).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Rodiola köklerinin etanollü ekstresinin ilaçların karaciğerdeki metabolizasyonlarında önemli olan sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A4'ü %67, CYP2C19'u ise %83 oranında inhibe ettiği *in vitro* olarak belirlenmiştir (Scott *ve ark.*, 2006). Rodiola köklerinden hazırlanan ticari ekstrelerin 10 mg/mL dozda CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimlerini inhibe ettiği *in vitro* olarak tespit edilmiştir (Williamson *ve ark.*, 2009). Rodiola kök ekstresinin bu izoenzimlerden CYP3A4'ü *in vitro* olarak da inhibe ettiği ve özellikle köklerdeki bileşiklerden rosarin konsantrasyonunun artmasının inhibisyonu güçlendirdiği belirlenmiştir. Standardize rodiola kök ekstresi (SHR-5) (%2,7 rodiolozit, %6 rosavin ve %0,8 tirazol içerir) sıçanlara günde iki kez 3 gün süre ile 20 mg/kg oral olarak verilmiştir. Son dozdan bir saat sonra verilen 30 mg/kg aminofilin, rodiola ekstresinin ilacın farmakokinetiğini çok az değiştirdiği (C_{maks} ve AUC de %15 azalma) belirlenmiştir (Panossian *ve ark.*, 2008). %5 piperin içeren %50 *Piper nigrum* etanol ekstresi ile birlikte verilen SHR-

5'in antidepresan etkisinin azaldığı belirlenmiştir. Antidepresan etkiden sorumlu bileşik olan rodiolozitin, piperinin CYP1A1 izoenzimini inhibe etmesi nedeniyle maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) %22 azalmıştır (Panossian *ve ark.*, 2008; Williamson *ve ark.*, 2009).

Bir diğer çalışmada, sıçanlara 3 gün süre ile günde 2 kez standart rodiola ekstresi 10 mL/kg verildikten bir saat sonra verilen varfarinin antikoagülan etkisinin değişmediği gözlenmiş, C_{maks} değeri %34 oranında artmıştır. *In vitro* olarak rodiola ekstresinin S-varfarini metabolize eden CYP2C9 izoenzimini inhibe ettiği de belirlenmiştir. CYP2C9 substratı olan varfarin ve CYP1A2 substratı olan teofilin metabolizasyonunun rodiola ekstresinden etkilenmediği belirlenmiştir (Panossian *ve ark.*, 2009). *R. rosea* kök ekstresinin CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 izoenzimlerini inhibe ettiği *in vitro* ve *in vivo* olarak belirlenmiştir (Thu *ve ark.*, 2016a,b; webmd.com).

13 sağlıklı gönüllüde rodiola ekstresinin CYP450 izoenzimleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve sadece CYP2C9 izoenzimini inhibe etmiş ve terapötik indeksi dar olan fenitoin ve varfarinin metabolizasyonunu etkilemiştir (Thu *ve ark.*, 2016b).

Rodiola kökleri ilaçların taşınmasında rolü olan P-gp proteinine etki ederek bunların substratları olan ilaçların etki ve yan etkilerini değiştirebilir (drugs.com; rxlist.com.; webmd.com.).

Rodiola ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Rodiola (*Rhodiola rosea* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2](*) (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Feksafenadin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	İlacın etki ve yan etkileri artar	rxlist.com

Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Eritromisin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Bağışıklık Sistemini Baskılayıcı İlaçlar (İmmunsupresif Ajanlar)			
Azatiyoprin	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com.; webmd.com
Basiliksimab	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com; webmd.com
Daklizumab	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com; webmd.com
Mikofenolik asit	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com; webmd.com
Muromonab-CD3	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com; webmd.com
Siklosporin	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com; webmd.com
Sirolimus	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com; webmd.com
Takrolimus	Antagonistik etkileşim	Belirtilmemiş	rxlist.com; webmd.com
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Essitalopram	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu)	Sedasyonda artma	rxlist.com
Fluoksatin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2, CYP2D6 inhibisyonları)	Sedasyonda artma	rxlist.com
Paroksetin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Sedasyonda artma	rxlist.com

Sertralin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu) (Gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Sedasyonda artma	Gao *ve ark.*, 2020; Mao *ve ark.*, 2015; Rxlist.com
Sitalopram	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve CYP2C19 inhibisyonları)	Sedasyonda artma	rxlist.com
Endokrin Sistem İlaçları (Sistemik Kortikosteroitler/Glukokortikoitler)			
Prednisolon	Antagonistik etkileşim	Belirtimemiş	rxlist.com
Göz İlaçları (Göz Tansiyonu İlaçları (Glokom) ve Miyotikler)			
Asetazolamid	Sinerjistik etkileşim (Gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Uyuklama hali	Ha *ve ark.*, 2002
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Hidroklorotiazid	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Hipotansiyon riski	rxlist.com
İshal İlaçları, Bağırsak Antienflamatuvar ve Antienfektifleri-Motilite Azaltıcı İlaçlar			
Loperamid	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Jinekolojik Antienfektif ve Antiseptikler			
Ketokonazol	Bkz. **Mantar İlaçları** (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)		

Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
Ketokonazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	Sinerjistik etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Diltiazem	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Verapamil	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Sinerjistik etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Kaptopril	Sinerjistik etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları/Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri			
Losartan	Sinerjistik etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com; webmd.com
Valsartan	Sinerjistik etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com; webmd.com
Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			
Kinidin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Ventriküler aritmi, hipotansiyon riski(*)	rxlist.com
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Etopozid	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Paklitaksel	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com

Vinblastin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Vinkristin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
İtrakonazol	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Mide İlaçları (H2 Reseptör Antagnonistleri)			
Ranitidin	İlacın kandaki düzeyinde artma (P-gp inhibisyonu)	İlacın etki ve yan etkilerinde artma	rxlist.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar)/Vitamin K Antagonistleri			
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP2C19 inhibisyonları) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	INR'de artma, kanama riski	rxlist.com; Thu *ve ark.*, 2016b
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP2C19 inhibisyonları) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Konvülziyonda artma	rxlist.com.; Thu *ve ark.*, 2016b
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Amprenavir	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com

İndinavir	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Belirtilmemiş	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnülin	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glibenklamid	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	rxlist.com
Glimepirid	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	rxlist.com
Pioglitazon	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	rxlist.com
Rosiglitazone	Sinerjistik etkileşim	Hipoglisemi riski	rxlist.com
Uyku verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Sedasyonda artma	rxlist.com

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(2) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ile ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Rodiola formülasyonları adaptojen olarak stres, yorgunluk ve biyojen aminleri (β-endorfin) stimüle ederek depresyon belirtilerini azaltmak amacıyla kullanılır. Ayrıca antidepresanlar gibi ilaçlarla etkileşim sonucu uyuşukluk söz konusu olacağından dikkatli olunmalıdır.

In vitro olarak antioksidan, antikolinesteraz, antidepresan, MAO-A ve B'yi inhibe edici, antikanser, kardiyoprotektif, antiaging ve antiviral etkileri yanında; *in vivo* antioksidan, antidepresan kardiyoprotektif, antienflamatuvar, hepatoprotektif ve antiaging etkileri belirlenmiştir. Bazı kısıtlı klinik çalışmalar ile yorgunluk, mental performans ve strese karşı adaptojenik etkileri tespit edilmiştir (Tatlı *ve* Kahraman, 2011; Williamson *ve ark.*, 2009).

Rodiola standardize ekstresi-ilaç etkileşimleri ile ilgili klinik araştırmaların yeterli olmaması göz önünde bulundurulduğunda, rodiola ekstrelerinin ilaçlarla birlikte kullanılması uygun değildir (drugs.com; rxlist.com). Standardize ekstreler de 2 aydan daha uzun süre alınmamalı, hamilelik emzirme döneminde ve 18 yaşın altındaki çocuklarda da kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.* 2022; webmd.com).

Kaynaklar

- Ballmann, C.G., Maze, S.B., Wells, A.C., Marshall, M.M., Rogers, R.R. 2019. Effects of short-term *Rhodiola rosea* (golden root extract) supplementation on anaerobic exercise performance. *J. Sports Sci.* 237(9), 998-1003. doi: 10.1080 /02640414.2018.153802830371146.
- Boon-Niermeijer, E.K., van den Berg, A., Wikman, G., Wiegant, F.A. 2000. Phyto-adaptogens protect against environmental stress-induced death of embryos from the freshwater snail *Lymnaea stagnalis. Phytomed.* 7(5), 389-399.
- Darbinyan, V., Aslanyan, G., Amroyan, E., Gabrielyan, E., Malmström, C., Panossian, A. 2007. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord. J. Psychiatry,* 61(5), 343-348. doi: 10.1080/08039480701643290.
- Darbinyan, V., Kteyan, A., Panossian, A., Gabrielian, E., Wikman, G., Wagner, H. 2000. *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue-a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomed.* 7(5), 365-371. doi: 10.1016/S0944-7113(00)80055-0.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- drugs.com/npp/rhodiola-rosea.htm
- Dubichev, A.G., Kurkin, B.A., Zapesochnaya, G.G., Vornotzov, E.D. 1991. Study of *Rhodiola rosea* root chemical composition using HPLC. *Cemico-Pharm. J.* 2, 188-193.
- Ganzera, M., Yayla, Y., Khan, I.A. 2001. Analysis of the marker compounds of *Rhodiola rosea* L. (golden root) by reversed phase high performance liquid chromatography. *Chem. Pharm. Bull.* 49(4), 465-467.
- Gao, L., Wu, C., Liao, Y., Wang, J. 2020. Antidepressants effects of *Rhodiola* capsule combined with sertraline for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J. Affect. Disord.* 265, 99-103. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.06532090788.
- Ha, Z., Zhu, Y., Zhang, X., Cui, J., Zhang, S., Ma, Y., Wang, W., Jian, X. 2002. [The effect of rhodiola and acetazolamide on the sleep architecture and blood oxygen saturation in men living at high altitude]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 25(9), 527-530. PMID: 12423559.
- Ishaque, S., Shamseer, L, Bukutu C, Vohra S. 2012. *Rhodiola rosea* for physical

and mental fatigue: a systematic review. *BMC Complement. Altern. Med.* 12, 70. Article ID. 70 doi: 10.1186/1472-6882-12-70.

- Mao, J.J., Xie, S.X., Zee, J., Soeller, I., Li, Q.S., Rockwell, K., Amsterdam, J.D. 2015. *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomed.* 22(3), 394-399. doi: 10.1016/j.phymed.2015.01.010.
- Noreen, E.E., Buckley, J.G., Lewis, S.L., Brandauer, J., Stuempfle, K.J. 2013. The effects of an acute dose of *Rhodiola rosea* on endurance exercise performance. *J. Strength Cond. Res.* 27(3), 839-847.
- Olsson, E.M., von Schéele, B., Panossian, A.G. 2009. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract SHR-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med.* 75(2), 105-112. doi: 10.1055/s-0028-1088346.
- Panossian, A., Hovhannisyan, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E., Wikman, G. 2009. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. *Phytother. Res.* 23(3), 351-357. doi: 10.1002/ptr.2631.
- Panossian, A., Nikoyan, N., Ohanyan, N., Hovhannisyan, A., Abrahamyan H, Gabrielyan E, Wikman G. 2008. Comparative study of *Rhodiola* preparations on behavioral despair of rats. *Phytomed.* 15(1-2), 84-91. doi: 10.1016/j.phymed.2007.10.003.
- Panossian, A., Wikman, G., Sarris, J. 2010. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomed.* 17(7), 481-493. doi: 10.1016/j.phymed.2010.02.002.
- Punja, S., Shamseer, L., Olson, K., Vohra, S. 2014. *Rhodiola rosea* for mental and physical fatigue in nursing students: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 9(9), Article No. e108416.
- Rege, N.N., Thatte, U.M., Dahanuker, S.A. 1999. Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic medicine. *Phytother. Res.* 13(4), 275-291.
- rxlist.com/rhodiola/supplements.htm
- Scott, I.M., Leduc, R.I., Burt, A.J., Marles, R.J., Arnason, J.T., Foster, B.C. 2006. The inhibition of human cytochrome P450 by ethanol extracts of North American botanicals. *Pharm. Biol.* 44, 315-327. doi: 10.1080/13880200600746196.
- Shevtsov, V.A., Zholus, B.I., Shervarly, V.I., Vol'skij, V.B., Korovin, Y.P., Khristich, M.P., Roslyakova, N.A., Wikman, G. 2003. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomed.* 10 (2-3), 95-105. doi: 10.1078/094471103321659780.
- Spasov, A.A., Wikman, G.K., Mandrikov, V.B., Mironova, I.A., Neumoin, V.V. 2000. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomed.* 7(2), 85-89. doi: 10.1016/S0944-7113(00)80078-1.
- Tatlı, İ.İ., Kahraman, Ç. 2011. *Rhodiola rosea* – Rodiyola, in: Demirezer, L.

Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), *FFD Monografları- Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).

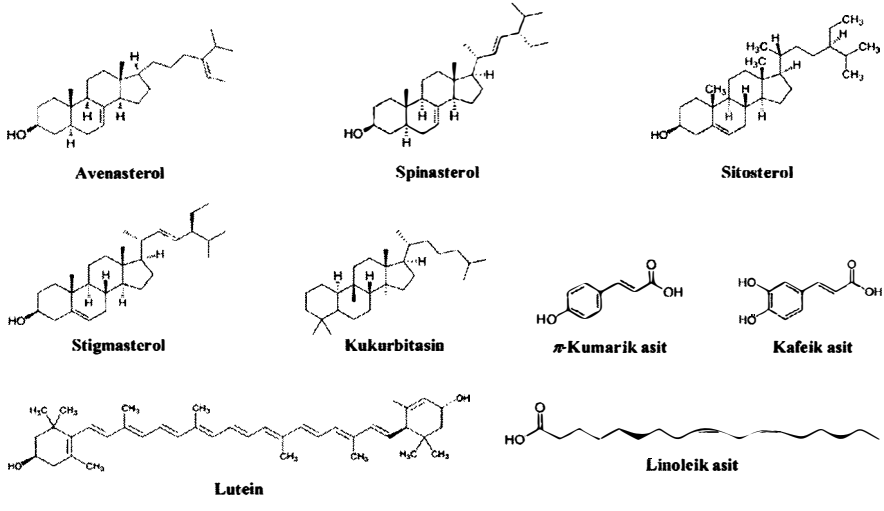
- Thu, O.K., Nilsen, O.G., Hellum, B. 2016a. *In vitro* inhibition of cytochrome P-450 activities and quantification of constituents in a selection of commercial *Rhodiola rosea* products. *Pharm. Biol.* 54(12), 3249-3256. doi: 10.1080/13880209.2016.1223145.
- Thu, O.K., Spigset, O., Nilsen, O.G., Hellum, B. 2016b. Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 72(3), 295-300. doi: 10.1007/s00228-015-1988-7.
- van Diermen, D., Marston, A., Bravo, J., Reist, M., Carrupt, P.A., Hostettmann, K. 2009. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *J. Ethnopharmacol.* 122(2), 397-401. doi: 10.1016/j.jep.2009.01.007.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-883/rhodiola
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press. London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).

Sakızkabağı

Cucurbita pepo L.

Sakız kabağı (*Cucurbita pepo*; Pumpkin), Cucurbitaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Bitki Amerika'da doğal olarak yetişir, dünyanın her yerinde kültürü yapılır (Gruenwald *ve ark.* 2000; Harput, 2011). Bitkinin çekirdekleri ve çekirdeklerden soğuk sıkım yoluyla elde edilen sabit yağı drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Harput, 2011).

Sakız kabağı tohumları (çekirdek) steroitler (avenasterol, spinasterol, β-sitosterol, stigmasterol), sterol glikozitleri, triterpenler (kukurbitasin), karotenoitler (lutein, zeaksantin ve violaksantin), fenolik asitler (*p*-hidroksibenzoik asit, protokateşik asit, *p*-kumarik asit, ferulik asit, kafeik asit), yağ asitleri (linoleik asit ve oleik asit), E vitamini, mineraller (selenyum, mangan, bakır ve çinko), pektin ve protein içerir (Bisset 1994, Gruenwald *ve ark.* 2000; Kurz *ve ark.*, 2008; Pericin *ve ark.*; Sener *ve ark.*, 2007; 2009; Yadav *ve ark.*, 2010; Wang *ve ark.*, 2008) (Şekil 1).



Şekil 1. Sakız kabağı (*Cucurbita pepo* L.) çekirdeklerinde ve sabit yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin tohumları Türkiye'nin değişik bölgelerinde dahilen kurt ve şerit düşürücü olarak kullanılır (Baytop, 2021). Lipofilik kabak çekirdeği ekstrelerinin ve çekirdeklerden elde edilen sabit yağın iyi huylu prostat büyümesinde (BHP), iyi huylu prostat adenomları ile birlikte gelişen idrar güçlüğü problemlerinde, prostat bezi ve mesanenin minör bozukluklarında etkili olduğu çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla doğrulanmıştır (Bisset, 1994; Ema.europa.eu; Gruenwald *ve ark.* 2000; Pericin *ve ark.*, 2009). Tohumların geleneksel kullanımları üzerinde yapılan birçok farmakolojik çalışma hepatoprotektif etki, iyi huylu prostat büyümesini inhibe etme, hipoglisemik etki, antioksidan, antikanser, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antidiyabetik ve antiülser aktiviteler gibi etkileri doğrulamaktadır (Ratnam *ve ark.*, 2017).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Cucurbita pepo ve *Serenoa repens* (Saw palmetto) ekstresi ile E vitamini içeren bir kombinasyon ile ilişkilendirilen yüksek INR değerlerine sahip iki pıhtılaşma bozukluğu vakası tanımlanmış, tedavinin kesilmesinden sonra INR normale dönmüştür. Pıhtılaşma süresinin uzaması ile kabak çekirdeği arasında bir nedensellik ilişkisi kurulmamış ancak saf E vitamini uygulamasının pıhtılaşma süresinin uzaması ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (Ema.europa.eu; Yue *ve* Jansson, 2001).

Sakız kabağı ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Sakız kabağı (*Cucurbita pepo* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU** (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Felodipin	Sinerjistik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Tansiyon düşmesi (Hipotansiyon)	Zuhair *ve ark.*, 2000

Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Kaptopril	Sinerjistik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Tansiyon düşmesi (Hipotansiyon)	Zuhair *ve ark.*, 2000
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Simvastatin	Sinerjistik etkileşim (Tavşanlarda yapılan çalışma)	Total kolesterol ve lipit seviyesinde düşme	Zuhair *ve ark.*, 1997
Parazit ve Böcek İlaçları (Antihelmintik İlaçlar)			
Prazikuantel	Sinerjistik etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Beshay *ve ark.*, 2019
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Pıhtılaşma zamanı uzar, kanama riski	Yue *ve* Jansson, 2001
	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	INR'de artış Pıhtılaşma zamanı uzar, kanama riski(*)	Izzo *ve ark.*, 2005
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Lityum	İlacın kandaki düzeyi artar	İshal, bulantı, kusma, ellerde ve bacaklarda şiddetli titreme, kas krampları, görme bulanıklığı, uyku hali ve denge bozukluğu görülebilir(*)	webmd.com

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(2) *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ile ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Sakız kabağının çekirdek ekstresi veya sabit yağı tek olarak kullanıldığı gibi çoğunukla Saw palmetto ile kombinasyonları şeklinde kullanılmaktadır. Genellikle iyi tolere edilirler. Bazı ilaçlarla etkileşim gözlenmiş olmakla birlikte etkileştiği pek fazla ilaç belirtilmemiştir. Ancak bugüne kadar bir etkileşimin belirtilmemiş olması, hiçbir etkileşimin olmadığı anlamına gelmemelidir. İlaç tedavisi alanlar hekimlerini mutlaka sakız kabağı tohum ürünlerini kullanımları konusunda bilgilendirmelidir.

Kaynaklar

- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Beshay, E., Rady, A., Afifi, A., Mohamed, A. 2019. Schistosomicidal, antifibrotic and antioxidant effects of *Cucurbita pepo* L. seed oil and praziquantel combined treatment for *Schistosoma mansoni* infection in a mouse model. *J. Helminthol.* 93(3), 286-294.
- Bisset, N.G. 1994. *Max Wictl's Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, CRC Press, Boca Raton, FL. (ISBN 10: 0849371929).
- Ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cucurbita-pepo-l-semen_en.pdf.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular, 2. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. 2000. *PDR for Herbal Medicines*, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-56363-361-2).
- Harput, U.Ş. 2011. *Cucurbita pepo* – Sakız Kabağı, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), *FFD Monografları- Tedavide Kullanılan Bitkiler*, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7)
- Izzo, A.A., Di Carlo, G., Borrelli, F., Ernst, E. 2005. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *Int. J. Cardiol.* 98(1), 1-14.
- Kurz, C., Carle, R., Schieber, A. 2008. HPLC-DAD-MSn characterisation of carotenoids from apricots and pumpkins for the evaluation of fruit product authenticity. *Food Chem.* 110, 522-530.
- Pericin, D., Krimer, V., Trivic, S., Radulovic, L. 2009. The distribution of phenolic acids in pumpkin's hull-less seed, skin, oil cake meal, dehulled kernel and hull. *Food Chem.* 113, 450-456.
- Ratnam, N., Naijibullah, M., Ibrahim, M.D. 2017. A review on *Cucurbita pepo. Int. J. Pharm. Phytochem. Res.* 9, 1190-1194.
- Sener, B., Orhan, I., Ozcelik, B., Kartal, M., Aslan, S., Ozbilen, G. 2007.

Antimicrobial and antiviral activities of 2 seed oil samples of *Cucurbita pepo* L. and their fatty acid analysis. *Nat. Prod. Com.* 2, 395-398.

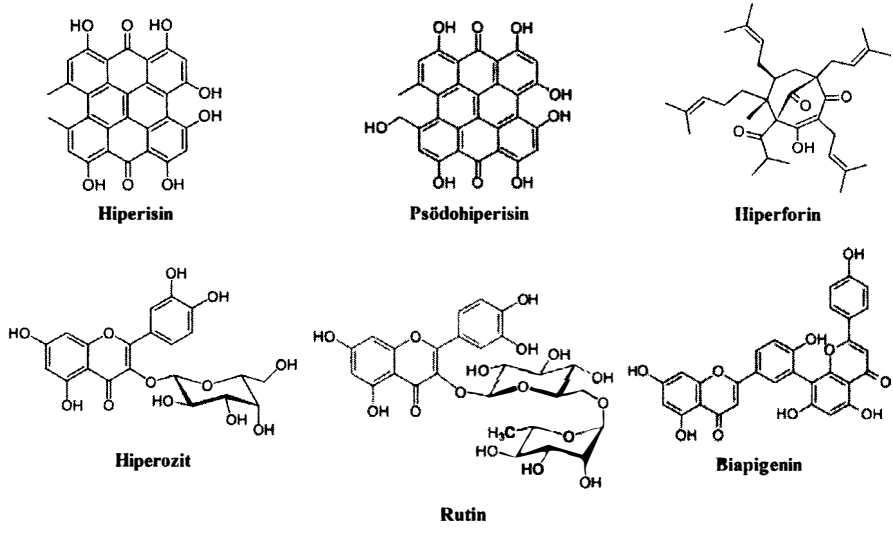
- Wang, D., Xiang, H., Li, D., Gao, H., Cai, H., Wu, L., Deng, X. 2008. Purine-containing cucurbitane triterpenoids from *Cucurbita pepo* cv *dayangua*. *Phytochem.* 69, 1434-1438.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-810/pumpkin
- Yadav, M., Jain, S., Tomar, R., Prasad, G., Yadav, H. 2010. Medicinal and biological potential of pumpkin: an updated review. *Nutr. Res. Rev.* 23(2), 184-190.
- Yue, Q.Y., Jansson, K. 2001. Herbal drug curbicin and anticoagulant effect with and without warfarin: possibly related to the vitamin E component. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 838.
- Zuhair, H., Abd el-Fattah, A., Abd el-Latif, H.A. 1997. Efficacy of simvastatin and pumpkin-seed oil in the management of dietary-induced hypercholesterolemia. *Pharmacol. Res.* 35(5), 403-408.
- Zuhair, H., Abd El-Fattah, A., El-Sayed, M. 2000. Pumpkin-seed oil modulates the effect of felodipine and captopril in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol. Res.* 41(5), 555-563.

Sarı Kantaron
Hypericum perforatum L.

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L; St John's Wort[5]), Hypericaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Halk arasında binbirdelik otu, kılıç otu, kanotu, kantaronotu gibi değişik isimlerle de tanınır. Bitkinin toprak üstü kısımları kurutulduktan sonra drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Varel, 2011). Bazı kaynaklarda *Hypericum noeanum* Boiss. ve *H. veronense* Schrank. türlerinin toprak üstü kısımlarının da drog olarak kullanıldığı kayıtlıdır (Williamson *ve ark.*, 2009).

Bitkinin çiçekli toprak üstü kısımlarında değişik kimyasal sınıflara ait maddeler bulunur. Başlıca bileşikler, naftodiantron türevleri (hiperisin, psödohiperisin, izohiperisin), floroglusinol türevleri (hiperforin, adhiperforin), flavonoitler (hiperozit, rutin, kersitrin, izokersitrin, kersetin, kemferol), biflavonoitler (biapigenin), kateşik ve kondanse tanenler (kateşin, epikateşin, lökosiyanidin), fenolik asitler (kafeik asit, klorojenik asit ve ferulik asit), steroller (β-sitosterol), ksantonlar ve fenilpropanoitlerdir. Ayrıca az miktarda uçucu yağ (%0,1-0,25) ile A ve C vitaminleri de bulunmaktadır (Bilia *ve ark.*, 2002; ESCOP Monographs, 2003; Greeson *ve ark.*, 2001; Varel, 2011; WHO Monographs, 2002) (Şekil 1). Naftodiantron ve floroglusinol türevi bileşiklerin etkiden sorumlu ana maddeler olduğu kabul edilmiştir.

[5] *Hypericum perforatum* bitkisi bitkisel ürün pazarlarında (dünyada ve ülkemizde) ve bilim dünyasında yaygın olarak 'St. John's wort' adıyla bilinir. Son dönemde yayınlanan bilimsel kaynaklarda bitkinin Türkçe adı 'Kantaron' olarak geçmektedir. (Güner *ve ark.*, 2012). Ancak bitki ülkemizde, halk arasında daha çok sarı kantaron adıyla tanındığından, metinde bu isim kullanılmıştır.



Şekil 1. Sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) bitkisinin toprak üstü kısımlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin çiçekli toprak üstü kısımları dahilen yatıştırıcı olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Varel, 2011). Toprak üstü kısımları Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırması (ICD-10) kategorisine göre yapılan derecelendirme esas alındığında, hafif ve orta dereceli depresyonda etkilidir (EMA Monograps, 2009a,b; ESCOP Monographs, 2003). Zorunlu yüzme testi, yohimbin ile indüklenen letalite testi, pentilentetrazol ile indüklenen konvülziyon ve lokomotor aktivite testleri gibi hayvan depresyon modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, sarı kantaronun antidepresan etkisinin floksetin, paroksetin, venflaksin, sertralin ve imipramin gibi tedavide kullanılan antidepresan ilaçlar ile karşılaştırılabilecek düzeyde olduğu görülmüştür (Bukhari *ve* Dar, 2013; Nicolussi *ve ark.*, 2020).

Sarı kantaron toprak üstü kısımlarının ve bu kısımların ekstrelerinden hazırlanan müstahzarların depresyonun yanı sıra somatoform rahatsızlıklarda, takıntı hastalığında (obsesif-kompulsif bozukluklar), aşırı endişe ve kaygı, (anksiyete) şikayetlerinde, hiperaktif çocuk ve yetişkinlerde de kullanılabileceği; antinosiseptif (doku zedelenmesi ağrısına karşı) etkisi sayesinde akut ve kronik ağrılarda, diş ağrılarında ve âdet öncesi sancılarda (premenstrual sendrom) da etkili olabileceği öngörülmekte-

dir (Galeotti, 2017; Mannel, 2004). Bu etkilere ek olarak sarı kantaron ekstrelerinin siyatik sinir hasarında ortaya çıkan enflamasyonu ve oksidatif hasarı azaltabileceği, tip 1 diyabette görülen pankreas hasarını hafifletebileceği ve hiperisin içeren polilaktik asit polimerlerinin fotodinamik kanser tedavisinde etkili olabileceği de belirtilmektedir (Barnes *ve ark.*, 2019).

Bitkinin toprak üstü kısımları ile meyvelerinin öksürük giderici ve balgam söktürücü olarak veya idrar söktürücü amaçlarla kullanıldıkları; ayrıca migren, baş ağrısı, mide ve karın ağrısında, bağırsak ve böbrek rahatsızlıklarında, romatizma, bademcik ve soğuk algınlığı gibi rahatsızlıklarda, prostat ve sistit ile bazı kadın hastalıklarında, kan dolaşımı bozukluklarında, nefes darlığı, verem ve akciğer kanseri tedavisinde de yararlı oldukları kayıtlıdır (Galeotti, 2017; Mannel, 2004; Varel, 2011). Bitkinin çiçekli toprak üstü kısımlarından hazırlanan yağlı maserat (kantaron yağı) ise haricen (cilt üzerinde) yara ve yanık tedavisinde kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2021; Varel, 2011). Aynı karışımın romatizma, kas ve eklem ağrılarında, bazı cilt hastalıklarında, ağız içi yaralarında ve diş ağrılarında da kullanıldığı kayıtlıdır (EMA Monographs, 2009 a,b; Varel, 2011).

Sarı kantaron bitkisinin toprak üstü kısımları dahilen toz, çay (infüzyon), kuru ekstre, sıvı ekstre ve tentür formları şeklinde kullanılır (Demirezer *ve ark*, 2022; Di Carlo *ve ark*, 2001; EMA Monographs, 2009a,b). Bitkinin çiçekli toprak üstü kısımlarının zeytinyağı, ayçiçek yağı gibi bitkisel sabit yağlar içinde ve güneşte 2 hafta kadar bekletilmesiyle hazırlanan yağlı karışımlardan haricen yararlanılır.

Uygun dozlarda hazırlanan sarı kantaron ürünleri dahilen kullanıldığında güvenli olarak kabul edilir. Kullanım sırasında hafif düzeyde mide bulantısı, mide bağırsak şikayetleri, baş ağrısı, yorgunluk ve halsizlik ile hafif alerjik reaksiyonlar gibi şikayetler görülebilir (Mannel, 2004; Nicolussi *ve ark.*, 2020). Ancak kendi tedavilerine ek olarak sarı kantaron ürünleri kullanan bazı hastalarda heyecan, huzursuzluk, çırpınma, taşkın duygudurum (mani) benzeri tablolar ve serotonin sendromu gibi bazı yan etkiler de görülmüş; bazı vakalarda da hastaların güneşe çıkması sonrasında ciltleri üzerinde değişik şiddette ağrı ve pigmentasyon bozuklukları gözlenmiştir. Bazı kayıtlarda yüksek dozda kullanıldığında saç dökülmesi de görülebileceği yer almaktadır (Bisset *ve* Wichtl, 1994; Di Carlo *ve ark,* 2001; ESCOP Monographs, 2003; Hammerness *ve*

ark., 2003; Mannel, 2004; Nicolussi *ve ark.*, 2020; Parker *ve ark.*, 2001). Sarı kantaronun bipolar bozukluk tanısı konmuş kişilerde hafif veya şiddetli taşkın duygudurum (hipomani ve mani) tablosunu artırabileceği (Moses *ve* Mallinger, 2000) ve tiraminden zengin yiyeceklerle birlikte kullanıldığında da aşırıduyarlık (hipersensitivite) reaksiyonlarına neden olabileceği (Patel *ve ark*., 2002) konusunda bazı kayıtlar mevcuttur.

Sarı kantaron bitkisinin toprak üstü kısımlarının gösterdiği antidepresan etkinin mekanizması tam olarak açıklanmış değildir. Bu konuda farklı bazı görüşler öne sürülmektedir. Bir görüşe göre sarı kantaron, biyojen aminlerin katabolizmasından sorumlu olan monoaminoksidaz (MAO-A ve MAO-B) veya kateşol-*O*-metiltransferaz (COMT) enzimlerinin inhibisyonunu sağlayarak antidepresan etki göstermektedir. Ancak bu inhibisyonları sağlayan konsantrasyonların antidepresan aktiviteyi sağlayacak düzeye ulaşamadıkları, dolayısı ile antidepresan etkisinin MAO ve/veya COMT inhibisyonu ile açıklanamayacağı da iddia edilmiştir. Farklı bir görüşe göre de bitkinin bileşimindeki maddelerin (özellikle hiperforin) sinirler arasındaki boşluklarda (nöronal sinaps) bir geri alım inhibitörü gibi davranarak, bu bölgelere salınan serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi kimyasal taşıyıcıların (nörotransmitter) geri alımını azaltmakta ve artan taşıyıcı düzeyleri de depresyon tedavisine yardımcı olmaktadır. Sarı kantaron ekstrelerinin antidepresan aktivitesine dair başka bir yaklaşımda da içerisindeki bazı maddelerin GABA (γ-aminobutirik asit) reseptörlerine bağlanma yeteneklerinin olduğu ve GABA'nın kendi reseptörlerine bağlanmasını azaltarak depresyonun azalmasını sağladığı ifade edilmiştir (Barnes *ve ark*., 2001; Butterweck, 2003; Greeson *ve ark*., 2001; Hammerness *ve ark*., 2003; Mannel, 2004; Nicolussi *ve ark*., 2020; Ulbricht *ve ark*., 2008).

Bitkisel ürün pazarında çok sayıda sarı kantaron müstahzarı mevcuttur. Üreticiler, üretimde farklı yöntemler kullanırlar ve bu farklı yöntemler de nihai ürünün bileşimini etkiler. Nitekim, bitkisel drog pazarındaki ticari sarı kantaron ürünlerinin çoğunda ana bileşenlerin (hiperforin, hiperisin ve flavonoitler) farklı konsantrasyonlarda olduğu; piyasadaki ürünlerin çok az kısmının gerekli kalite ve etkinlik koşullarını sağladığı, bunların bazılarının da klinik çalışmalarda kullanıldığı görülmektedir (Borrelli *ve* Izzo, 2009; Clauson *ve ark*., 2008; Götdel-Armbrust *ve ark*., 2007; Krochmal *ve ark*., 2004; Länger, 2010; Vieira *ve ark*., 2012; Wurglics *ve ark*., 2001). Ürünler arasında görülen bu tip farklılıklar hiç

şüphesiz ki ekstrelerin içindeki etken maddelerin farmakokinetiklerini ve biyoyararlanımlarını da değiştirmektedir.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

İnsanlar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalarda tek doz sarı kantaron ekstresinin ağızdan alındıktan sonra hiperisinin kan değerlerinin 4-8 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) ulaştığı; sistemik dolaşıma katılma süresinin 2 saat kadar olduğu ve atılım yarılanma süresinin ($t_{1/2}$) 24-25 saat aralığında olduğu bildirilmektedir. Hiperforin için C_{maks}= 3-5 saat arasında, $t_{1/2}$= 20 saat civarında ölçülmüştür. Tekrarlanan doz çalışmasında plazmada hiperforin birikimi gözlenmemesine rağmen, kararlı durum plazma konsantrasyonu da fluoksetin, paroksetin ve fluvoksamin gibi bazı seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ilaçların plazma konsantrasyonları ile eşdeğerde bulunmuştur. Yapılan günde 3 doz uygulamalarında da yaklaşık aynı bulgulara ulaşılmıştır (Greeson *ve ark.*, 2001; Schulz *ve ark.*, 2005). Ancak farmakokinetik çalışmalarda kullanılan sarı kantaron müstahzarlarının kalitelerinin ve bileşimlerindeki etken madde miktarlarının farklılıkları nedeniyle bileşenlerin yarılanma ömürleri, emilim ve atılım süreleri ile bu dönemlerdeki miktarları gibi değerlerin birbirinden çok farklı olduğu görülmektedir (Mills *ve ark.*, 2004).

Farmakokinetik veriler ışığında sarı kantaron ekstrelerinin biyoyararlanım düzeyi (%15-20), kan-beyin bariyerini geçişlerinin zayıf olması ve yavaş atılım süresi gibi faktörler dikkate alındığında, hastalarda belirgin bir fizyolojik ve farmakolojik sonuç elde etmek için 4-6 haftalık bir tedavi süresine gerek olacağı öngörülmektedir (Greeson *ve ark.*, 2001).

14 gün süreyle sarı kantaron kullanmış olan bir hastanın idrarında ölçülen 6-β-hidroksihidrokortizon/hidrokortizon oranında görülen artış, sarı kantaronun sitokrom P450 izoenzimlerini (CYP3A4) indükleyebileceğini işaret etmiştir (Mannel, 2004). Bu bulgunun ardından organ nakli yapıldıktan sonra siklosporin kullanan bazı hastaların ilaç düzeylerinde görülen ani değişimler ve yaşanan organ reddi vakaları sonrası bu hastaların da tedavileri sırasında sarı kantaron kullandıkları görülmüş ve sarı kantaron ile ilaçlar arasında etkileşim olabileceği konusu gündeme gelmeye başlamıştır (Ernst, 2002). Bu bulguların ardından yapılan klinik çalışmalarda, sarı kantaron ile birlikte verilen bazı ilaçların kandaki düzeylerinde görülen düşüşler veya terapötik etkilerindeki azalışlar ilaç-

ların metabolizasyonlarının ve/veya emilim, dağılım, atılım gibi farmakokinetik parametrelerinin bitki tarafından etkilendiğine işaret etmiştir (Barone *ve ark.,* 2000; Breidenbach *ve ark.*, 2000; Ruschitzka *ve ark.*, 2000; Turton-Weeks *ve ark.*, 2001). Son birkaç yılda sarı kantaron ile diğer ilaçların emilimi, metabolizması ve eliminasyonu arasındaki potansiyel etkileşimleri araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmış ve alınan sonuçlar, yayınlanmış vaka raporlarından derlenen bilgiler ve farmakovijilans bildirimleri değerlendirilerek sarı kantaron-ilaç etkileşimlerinin mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak kayda geçirilen etkileşimlerin bazıları çok iyi açıklanırken bazıları da tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Nükleer steroid/pregnan ve ksenobiyotik reseptör (SXR/PXR; PXR; NR1I2), yabancı kimyasallar (ksenobiyotikler) dahil olmak üzere tüm toksik maddelere karşı vücudun adaptif savunma (uyum sağlayıcı) mekanizmasının önemli bir bileşeni olan bir proteindir. Bu protein ayrıca faz I ve faz II biyotransformasyon enzimlerinin ve ilaç taşıyıcılarının ekspresyonunu da düzenler. PXR, aralarında steroidler, antibiyotikler, antimikotikler, safra asitleri ve bitkisel bazı drogların (örn. sarı kantaron) bulunduğu çok sayıda endojen ve eksojen madde tarafından aktive edilir (Kliewer ve ark., 2002). Sarı kantaron ekstreleri SXR/PXR proteinini aktive eder ve karaciğer ile bağırsaklardaki CYP3A4 izoenziminin transkripsiyonunu (genetik bilgi aktarımını) ve ekspresyonunu (enzim ifadesini) etkileyerek bu izoenzimi indükler (Mannel, 2004; Moore *ve ark.*, 2000; Wenworth *ve ark.*, 2000). Sarı kantaron ekstresinin ana bileşenlerinden biri olan hiperforinin, lipofilik yapısı sayesinde PXR üzerine bağlanma gücünün yüksek olduğu değerlendirilmiş ve CYP3A4 izoenziminin indüksiyonundan bu bileşiğin sorumlu olduğu kabul edilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda tek doz olarak uygulanan sarı kantaron ekstresinin midazolamın (CYP3A4 substratı) farmakokinetiğini etkilemediği; yüksek dozda ve uzun süreli (900 mg $gün^{-1}$, 10-60 gün) uygulamalarda ise ilacın farmakokinetik parametrelerinde CYP3A4 indüksiyonuna işaret eden değişiklikler olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar sarı kantaronun PXR üzerindeki etkisinin konsantrasyona bağlı olduğuna işaret etmektedir (Mannel, 2004). *In vitro* ve klinik çalışmalarda sarı kantaronun CYP3A4 yanı sıra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ve CYP3A5 gibi çeşitli CYP izoformlarını da indüklediği görülmüştür (Borrelli *ve ark.*, 2009; Di Carlo *ve ark.*,

2001; Gödtel-Armbrust *ve ark.*, 2007; Hruska *ve ark.*, 2005; Mannel, 2004; Moore *ve ark.*, 2000; Tirona *ve* Bailey, 2006; Vieira *ve ark.*, 2012; Wenworth *ve ark.*, 2000). Ancak bazı değerlendirmelere göre *in vitro* düzeyde gözlenen CYP1A2 ve CYP2C9 indüksiyonları klinik düzeyde anlamlı bulunmamıştır (Williamson *ve ark.*, 2009).

İnsan hepatositleri üzerinde gerçekleştirilen bir *in vitro* çalışmada hiperforinin faz II biyotransformasyon enzimlerinden UGT1A1'in ekspresyonunu artırarak enzimi indüklediği görülmüştür (Kandel *ve ark.*, 2014). Ancak böbrek nakli olmuş hastalara 14 gün süreyle 600 mg dozda uygulanan sarı kantaron ekstresi, UGT1A9 ve UGT2B7 aracılığı ile glukuronidasyona uğrayan mikofenolik asitin kandaki miktarı üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (Mai *ve ark.*, 2003). Başka bir çalışmada da, irinotekanın glukuronit metaboliti olan SN-38/non-konjuge SN-38 oranının değişmemesi ve insanlar üzerinde yürütülen iki ayrı çalışmada D-glukarik asitin idrarla atılan miktarının değişmemesi (Mannel, 2004), sarı kantaronun *UDP-glukuronoziltransferaz* enzimleri üzerinde etkisinin olmadığına işaret etmektedir.

Sarı kantaron preparatları ile ilaçlar arasında görülen farmakokinetik etkileşimlere ilişkin veriler, etkileşimin günlük hiperforin dozu ile doğrudan ilişkili olduğunu ve düşük hiperforin dozları ile yapılan uygulamalarda (<1 mg) klinik olarak anlamlı etkileşimlerin beklenmeyeceğini ortaya koymaktadır (Chrubasik-Hausmann *ve ark.*, 2019; EMA Monographs, 2009 a,b; Mueller *ve ark.*, 2006; Nicolussi *ve ark.*, 2020; Zahner *ve ark.*, 2019). Hiperisin ve diğer bileşenlerin PXR üzerinde bir aktivasyon etkisinin olmadığı öngörülmektedir (Wentworth *ve ark.*, 2000).

Sarı kantaron ekstresi, 14 gün süreyle ve 900 mg/gün dozda insanlara uygulandığında, ilaç veya metabolitini asetilli konjuge bağ ile bağlayıp daha polar konjugatlar meydana getirerek ilacın atılımını kolaylaştıran *N-asetiltransferaz* enzimini etkilememiştir (Wenk *ve ark.*, 2004).

Sarı kantaron bağırsaklardaki P-glikoproteini (P-gp) de yine PXR üzerinden indüklemektedir (Borrelli *ve ark.*, 2009; Hu *ve ark*, 2005; Piscitelli *ve ark*, 2000). Bu etki özellikle hem CYP3A4 ve hem de P-gp tarafından metabolize ve elimine edilen ilaçlarda (örn. siklosporin, takrolimus, irinotekan, imatinib, verapamil, indinavir) daha kuvvetli olmakta ve sarı kantaron ile birlikte kullanılan bu grup ilaçların düzeyleri (AUC değerleri) %30-80 oranında düşerek kandaki miktarları azal-

maktadır. Sadece P-gp substratı olan ilaçların (örn. digoksin, talinolol, feksofenadin) sarı kantaron ile birlikte kullanıldıklarında ölçülen AUC değerindeki düşüşlerin daha az olduğu görülmektedir. Kullanılan ekstrenin ve taşıdığı hiperforin miktarının da P-gp indüksiyonunda önemli olduğu vurgulanmaktadır (Nicolussi *ve ark.*, 2020). Örneğin 14 gün boyunca 900 mg/gün dozda uygulanan sarı kantaron ekstresi (LI-160) digoksinin AUC değerinde orta düzeyde bir düşüşe (%18-27) neden olurken, yine 14 gün boyunca düşük dozda uygulanan ekstreler (ZE-117, 500 mg/gün; Esbericum, 320 mg/gün) digoksinin farmakokinetik profilini değiştirmemiştir. P-gp indüksiyonundan sorumlu olan maddenin hiperisin olabileceği düşünülmektedir (Mannel, 2004).

Hücre içine ilaç taşıyıcı sistem üyelerinden OATP1B3 (Smith *ve ark.*, 2005) ve OATP2B1 (Schäfer *ve ark.*, 2018) proteinleri de hiperforin tarafından indüklenir. OATP2B1 sadece insan hepatositlerinden salınmaz. Aynı zamanda enterositlerden ve böbrek tübüllerinden de salınır. Dolayısı ile bu protein ile hiperforin arasındaki ilişkinin, ağızdan ilaç alımının yalnızca metabolizasyon aşamasını değil aynı zamanda emilim ve böbreklerden atılım aşamalarını da etkileyeceği düşünülmektedir (Nicolussi *ve ark.*, 2020).

Sarı kantaron ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Ketamin[4] (oral)	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma görülebilir	Peltoniemi *ve ark.*, 2012

Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler) (Uyuşturucu Etkiye Sahip İlaçlar/Opioid)			
Oksikodon	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Kronik ağrı amacıyla kullanan hastalar için klinik açıdan önemli olabilir)	Nieminen *ve ark.*, 2010
Tramadol	Aditif etkileşim	Serotonin sendromu	Mannel, 2004
Alerji İlaçları (Sistemik Antihistaminik İlaçlar)			
Feksofenadin	İlacın eliminasyon yarı ömrü kısalır ve kandaki düzeyi azalır (Muhtemel P-gp indüksiyonu) (Uzun süre ve günde 3 doz sarı kantaron kullanımında gözlenen sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Feksofenadin ile birlikle sarı kantaron kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir)	Wang *ve ark.*, 2002
	İlacın oral klirensi ve C_{maks} düzeyi artar (CYP3A4 indüksiyonu) (Uzun süre ve günde tek doz sarı kantaron kullanımında gözlenen sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Dresser *ve ark.*, 2003

	İlacın kandaki düzeyi artar (Muhtemel P-gp inhibisyonu) (Tek doz sarı kantaron kullanımında gözlenen sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Wang *ve ark.*, 2002
Fotosensitizan İlaçlar (Porfirin Prekürsörü)			
5-aminolevulinik asit (ALA)	Sinerjistik etkileşim (Vaka raporu) (*In vitro* çalışma)	Ciddi fototoksik reaksiyon (Yangılı eritamatöz döküntü, yüz, el ve boyunda ciddi terleme)	Williamson *ve ark.*, 2009
Anemi (Kansızlık) İlaçları			
Demir ilaçları (İlaç adı belirtilmemiş)	Demir emiliminde inhibisyon (Tanenlerin demir bağlamasına dayalı öngörü)	Tedavi düzeyinde azalma görülebilir	Miller, 1998
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Amoksisilin	Belirtilmemiş	İlacın etkisinde azalma	Mannel, 2004
Bağımlılık İlaçları (Opioid Bağımlılığı İlaçları)			
Metadon	İlacın (*R*- ve *S*-metadon) kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 ve/veya P-gp indüksiyonu) (Yüksek doz ve uzun süreli sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Bağımlı gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Bağımlı bazı hastalarda yoksunluk sendromu görülebilir	Borelli ve Izzo, 2009; Eich-Höchli *ve ark.*, 2003; Izzo, 2012; Ulbricht *ve ark.*, 2008; Xie *ve* Kim, 2005; Zhou *ve ark.*, 2004

Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	İlacın ve metabolitlerinin kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 ve/veya P-gp indüksiyonu) (Yüksek doz ve uzun süreli sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Depresif gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş (Hastalar bu konuda uyarılmalıdır)	Borelli *ve* Izzo, 2009; Izzo, 2012; Johne *ve ark.*, 2002; Zhou *ve ark.*, 2004
Bupropion	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Orofasyal distoni (Yüzün sağ tarafı, boyun ve sağ kol)	Milton *ve* Abdulla, 2007
	İlacın kandaki düzeyi azalır (Yüksek doz ve uzun süreli sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Lei *ve ark.*, 2010
Fluoksetin	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Hipomani (Hasta fluoksetin ve sarı kantaron ile birlikte, buspiron ve *Ginkgo biloba* da kullanmış)	Spinella *ve* Eaton, 2002
	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Hipertansiyon	Mannel, 2004
Klomipramin	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Serotonin sendromu	Mannel, 2004
Moklobemid	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Halüsinasyonlar	Mannel, 2004

Nefazodon	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Hipertoni, düşünce bozukluğu, göğüs ağrısı	Mannel, 2004
	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Serotonin sendromu	Izzo, 2012
Paroksetin	Aditif etkileşim (Vaka raporları)	Serotonin sendromu, kardiyak ölüm	Izzo, 2012; Mannel, 2004
Sertralin	Aditif etkileşim (Vaka raporları)	Serotonin sendromu	Izzo, 2012; Zhou *ve ark.*, 2004
Sitalopram	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Geçici bilinç kaybı	Mannel, 2004
Venlafaksin	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Serotonin sendromu	Izzo, 2012
	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Okülojirik kriz, halsizlik, baş dönmesi, bilinç karışıklığı, ateş	Mannel, 2004
Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmunsupresif Ajanlar)			
Mikofenolik asit	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Böbrek nakli olmuş gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	-	Mai *ve ark.*, 2003
Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 ve/veya P-gp indüksiyonu) (Vaka raporları)	İlacın etkisinde azalma, organ nakli sonrası doku reddi riski	Izzo, 2012; Mannel, 2004
Takrolimus	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 ve/veya P-gp indüksiyonu) (Böbrek nakli olmuş gönüllü hastalarda yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma, organ nakli sonrası doku reddi riski	Izzo, 2012; Mai *ve ark.*, 2003; Mannel, 2004; Zhou *ve ark.*, 2004

Endokrin Sistem İlaçları (Sistemik Kortikosteroitler/Glukokortikoitler)			
Prednizon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Uzun süreli sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Bell *ve ark.*, 2007a
Prednizolon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Uzun süreli sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Bell *ve ark.*, 2007a
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Tiroid Hormonları)			
Tiroksin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Vaka raporu)	İlacın etkisinde azalma, TSH düzeyinde artış görülebilir	Mannel, 2004;
	İlacın kandaki düzeyi azalır (TSH değerleri yüksek gönüllüler ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma, TSH düzeyinde artış görülebilir	Ferko *ve* Levine, 2001; Rodda *ve ark.*, 2010
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/Ksantin Türevleri)			
Kafein	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Kısa süreli veya düşük hiperforin içeren sarı kantaron uygulamalarda) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Arold *ve ark.*, 2005

	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Kısa süreli ve yüksek doz sarı kantaron uygulamalarda) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Wang *ve ark.*, 2004
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/Santral Etkili Sempatomimetikler)			
Metilfenidat	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Depresyon, hırçınlık, konsantrasyonda azalma	Mannel, 2004
Genel Anestezik İlaçlar			
Fentanil (Genel anestezi amacıyla Fentanil+Propofol/ Sevofluran+NO_2 birlikte uygulanmış)	Belirtilmemiş (Yüksek doz ve uzun süreli sarı kantaron kullanımında) (Vaka raporu)	Anesteziden uyanmada gecikme	Crowe *ve* McKeating, 2002
(Genel anestezi amacıyla Fentanil+Propofol/ Tübokürarin+Süksinilkolin birlikte uygulanmış)	Muhtemelen adrenerjik reseptörlerin sayısında ve işlevinde azalma (Yüksek doz ve uzun süreli sarı kantaron kullanımında) (Vaka raporu)	Anesteziden uyanmada gecikme ve kalp damar sisteminde çökme (Kardiyovasküler kollaps)	Irefin *ve* Sprung, 2000
Propofol (Genel anestezi amacıyla Fentanil+Propofol/ Sevofluran+NO_2 birlikte uygulanmış)	Belirtilmemiş (Yüksek doz ve uzun süreli sarı kantaron kullanımında), (Vaka raporu)	Anesteziden uyanmada gecikme	Crowe *ve* McKeating, 2002

(Genel anestezi amacıyla Fentanil+Propofol/ Tübokürarin+Süksinilkolin birlikte uygulanmış)	Muhtemelen adrenerjik reseptörlerin sayısında ve işlevinde azalma (Vaka raporu)	Anesteziden uyanmada gecikme ve kalp-damar sisteminde çökme (Kardiyovasküler kollaps)	Irefin *ve* Sprung, 2000
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Eplerenon	İlacın kandaki düzeyi hafifçe azalır (Muhtemel CYP3A4 ve/veya P-gp indüksiyonu) (Klinik açıdan önemli olmayabileceği vurgulanmış)	İlacın etkisinde azalma (Muhtemel beklenti)	Williamson *ve ark.*, 2009
İshal İlaçları, Bağırsak Antienflamatuvar ve Antienfektifleri			
Loperamid	Belirtilmemiş (Muhtemel MAO inhibisyonuna bağlı aditif etkileşim) (Vaka raporu)	Akut deliryum (Hasta loperamide ile birlikte sarı kantaron ve kediotu (*Valeriana officinalis*) da kullanmış)	Khawaja *ve ark.*, 1999
İyi Huylu Prostat Büyümesi İlaçları			
Finasterid	İlacın ve ana metabolitinin kandaki düzeyleri azalır (Muhtemel CYP3A4 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Doz ayarlanması gerekebilir)	Lundahl *ve ark.*, 2009

Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Nifedipin	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Hipertansiyon ve kalpte aritmi riski) (Doz ayarlanması gerekir)	Izzo, 2012; Mannel, 2004; Tannengren *ve ark.*, 2004
Verapamil	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Hipertansiyon ve kalpte aritmi riski)	Izzo, 2012; Mannel, 2004; Tannengren *ve ark.*, 2004
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Uykusuzluk, taşikardi	Mannel, 2004
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Digoksin toksisitesi	Williamson *ve ark*, 2009
	İlacın kandaki düzeyi azalır (P-gp indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuçlar) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	İlacın etkisinde azalma (İlaç dozu izlenmelidir)	Borrelli *ve* Izzo, 2009; Izzo, 2012; Williamson *ve ark*, 2009; Zhou *ve ark.*, 2004
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Tek doz sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Zhou *ve ark.*, 2004

	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Hiperforin içeriği düşük olan sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Arold *ve ark.*, 2005; Izzo, 2012; Mueller *ve ark*, 2004
İvabradin	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın kalp hızını düşürücü etkisinde azalma	Portolés *ve ark.*, 2006
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Dosetaksel	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Kanser hastalarında yapılan çalışma)	Tedavide yetersizlik (Muhtemel beklenti)	Goey *ve ark.*, 2014
İmatinib	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuçlar) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	Tedavide yetersizlik; ilaç toksisitesinde artış (Muhtemel beklenti)	Izzo, 2012; Ulbricht *ve ark.*, 2008; Williamson *ve ark.*, 2009

İrinotekan	İlacın aktif metabolitinin (SN-38) kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuçlar) (Gönüllü kanser hastalarında yapılan çalışma)	Tedavide yetersizlik (Muhtemel beklenti)	Izzo, 2012; Mathijssen *ve ark.*, 2002; Ulbricht *ve ark.*, 2008; Zhou *ve ark.*, 2004; Williamson *ve ark.*, 2009
Metotreksat	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	İlacın etkisinde azalma ve sedef hastalığı belirtilerinde artış	Mannel, 2004
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Klorzoksazon	6-klorzoksazon/ klorzoksazon oranındaki artışın sonucunda ilacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (CYP2E1 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	İlacın etkisinde azalma (Muhtemel beklenti)	Gurley *ve ark.*, 2002

Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
İbuprofen	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Bell *ve ark.*, 2007b
Piroksikam	Aditif etkileşim (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	Fototoksisite riskinde artış	Miller, 2001
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	Belirtilmemiş	Izzo, 2012, Shi *ve* Klotz, 2012, Williamson *ve ark.*, 2009
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Kısa süreli veya düşük hiperforin içeren sarı kantaron uygulamalarda) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Izzo, 2012, Shi *ve* Klotz, 2012, Williamson *ve ark.*, 2009

Buspiron	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Hipomani, serotonin sendromu	Izzo, 2012
Kuazepam	İlacın kandaki düzeyi düşük düzeyde azalır (Muhtemel CYP3A4 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkinliğinde azalma yok (Ancak ilaç kullanımı sırasında sarı kantaron da kullanan hastaların kuazepama yanıtının azalması durumunda olası bir etkileşimin göz önüne alınması öngörülür)	Kawaguchi *ve ark.*, 2004
Lorazepam	İlacın kandaki düzeyinde değişim beklenmez (İlacın temel olarak glukuronidasyona uğramasından hareketle varılan öngörü)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Oksazepam	İlacın kandaki düzeyinde değişim beklenmez (İlacın temel olarak glukuronidasyona uğramasından hareketle varılan öngörü)	-	Williamson *ve ark.*, 2009
Temazepam	İlacın kandaki düzeyinde değişim beklenmez (İlacın temel olarak glukuronidasyona uğramasından hareketle varılan öngörü)	-	Williamson *ve ark.*, 2009

Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	İlacın kandaki düzeyi ölçülmemiş (CYP3A4 ve/veya P-gp indüksiyonu) (Günde 2 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Hasta gönüllülerde yapılan çalışmalar)	İlacın etkisinde azalma, LDL kolesterol düzeyinde artma	Izzo, 2012; Williamson *ve ark.*, 2009
Pravastatin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Williamson *ve ark.*, 2009; Zhou *ve ark.*, 2004
Rosuvastatin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Muhtemel CYP2C9 ve CYP2C19 indüksiyonu) (Vaka raporu)	İlacın etkisinde azalma, LDL ve total kolesterol düzeylerinde artış (Hasta sarı kantaron ile birlikte biberiye (*Rosmarinus officinalis)* ve spirulina da kullanmış)	Gordon *ve ark.*, 2009

Simvastatin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Muhtemel P-gp indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma, LDL ve total kolesterol düzeylerinde artış	Williamson ve ark., 2009; Zhou *ve ark.*, 2004
	İlacın kandaki düzeyi azalır (Muhtemel P-gp indüksiyonu) (Günde 2 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Williamson *ve ark.*, 2009
Mantar İlaçları (Antifungal/Antimikotik İlaçlar)			
Vorikonazol	İlacın kandaki düzeyi ilk 10 saatte az miktarda ve klinik açıdan önemli olmayacak miktarda artmış; 15'inci günde azalmıştır (Muhtemel CYP2C19, CYP3A4 ve CYP2C9 inhibisyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Antifungal etkide azalma, tedavide başarısızlık; günlük dozun artırılması gerekir	Rengelshausen *ve ark.*, 2005; Xie *ve* Kim, 2005

Migren İlaçları (Selektif Serotonin (5HT1) Agonistleri)			
Sumatriptan	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Kalp krizi	Mannel, 2004
Zolmitriptan	Aditif etkileşim (Vaka raporu)	Kalp krizi	Mannel, 2004
Öksürük İlaçları			
Dekstrometorfan	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Chrubasik-Hausmann *ve ark.*, 2019
	İlacın kandaki düzeyi çok az azalır (Günde 3 doz ve kısa süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Markowitz *ve ark.*, 2000
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Dipiridamol	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	İlacın etkisinde azalma, geçici iskemik atak	Mannel, 2004
Fenprokumon	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (1 vaka raporu ve 1 klinik çalışma)	Antikoagülan etkide azalma	Izzo, 2012; Izzo *ve* Ernst, 2001
	İlacın kandaki düzeyi azalır (Günde 3 doz ve kısa süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Zhou *ve ark.*, 2004

	Belirtilmemiş (Vaka raporları)	Bazı vakalarda antikoagülan etkide azalma; bazı vakalarda antikoagülan etkide artma	Mannel, 2004
Klopidogrel	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (Muhtemel CYP2C9 ve CY3A4 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Antikoagülan etkide azalma	Lau *ve ark.*, 2011
Varfarin	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (Muhtemel CYP2C9 ve CY3A4 indüksiyonu) (Vaka raporları ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	Antikoagülan etkide azalma, INR değerinde düşüş	Izzo, 2012; Zhou *ve ark.*, 2004
	Belirtilmemiş (Vaka raporları)	Bazı vakalarda antikoagülan etkide azalma; bazı vakalarda antikoagülan etkide artma	Mannel, 2004
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Lityum	İlacın kandaki düzeyi azalır (Vaka raporu)	Belirtilmemiş	Mannel, 2004

	Belirtilmemiş (Vaka raporları)	İlacın etkisinde farklılaşma, kişinin hastalığına bağlı belirtilerinde değişkenlikler gösteren mani benzeri tablo	Miller, 2001
Zuklopentiksol	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	İlacın etkisinde azalma (Şizofreni tablosu ağırlaşır)	Mannel, 2004
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Karbamazepin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Burstein *ve ark.*, 2000
Mefenitoin	İlacın idrarla atımı artar ve kandaki düzeyi azalır (CYP2C19 indüksiyonu) (Özellikle CYP2C19 genotipi kişilerde) (Kısa süreli ve yüksek doz sarı kantaron uygulamalarında alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Muhtemel beklenti)	Wang *ve ark.*, 2004

Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz İnhibitörleri)			
Boseprevir	İlacın kandaki düzeyi değişmez (İlacın AUC düzeyindeki %9'luk düşüş klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Jackson *ve ark.*, 2014
İndinavir	İlacın kandaki düzeyi %57 azalır (CYP3A4 ve P-gp indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Tedavide başarısızlık veya ilaca direnç	Izzo, 2012; Piscitelli *ve ark.*, 2000; Xie *ve* Kim, 2005
Nevirapin	İlacın oral klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 ve indüksiyonu) (Vaka raporları)	Tedavide başarısızlık veya ilaca direnç	De Maat *ve ark.*, 2001; Mannel, 2004; Xie *ve* Kim, 2005
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Düşük miktarda hiperforin taşıyan sarı kantaron çayı kullanım sonucu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Borrelli *ve* Izzo, 2009
Ritonavir	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 ve P-gp indüksiyonu)	Tedavide başarısızlık veya ilaca direnç	Xie *ve* Kim, 2005

Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			
Teofilin	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP2E1 ve CYP3A4 indüksiyonu) (Vaka raporu)	İlacın etkisinde azalma (Muhtemel beklenti)	Borrelli *ve* Izzo, 2009
	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP1A2 indüksiyonu) (Günde 1 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma; ilaç dozunun artırılması gerekir	Xie *ve* Kim, 2005
	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Borrelli *ve* Izzo, 2009; Morimoto *ve ark.*, 2004
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Gliklazid	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (Muhtemel CYP2C9 ve/ veya CYP2A19 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Muhtemel beklenti)	Izzo, 2012; Xu *ve ark.*, 2008

Metformin	İlacın renal klirensi azalır ancak diğer farmakokinetik parametreleri etkilenmez (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Glukoz uyarımlı insülin cevabında artma	Stage *ve ark.*, 2014
Repaglinid	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Fan *ve ark.*, 2011
Rosiglitazon	İlacın klirensi artar ve kandaki düzeyi azalır (CYP2C8 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (CYP2C8 genotipi olan sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma (Muhtemel beklenti)	Hruska *ve ark.*, 2005

Tolbutamid	Aditif etkileşim (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kan şekeri düzeyinde düşüş	Wang *ve ark.*, 2001
Tansiyon İlaçları (Antihipertansif İlaçlar/Yüksek Tansiyon İlaçları)			
Ambrisentan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (İlacın kan düzeyindeki %21,5'luk düşüş, klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Markert *ve ark.*, 2015
Bosentan	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (CYP2C9 enzimini hızlı ve yavaş metabolize edici sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş (Çalışmada CYP3A4 etkilerini incelemek üzere midazolam da kullanılmış) (Hastanın ilacın yan etkileri yönünden yakın takibi gerekir)	Markert *ve ark.*, 2014

Debrizokin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron uygulaması ile alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2005
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam (oral)	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	İlacın etkisinde azalma	Borrelli *ve* Izzo, 2009; Dresser *ve ark.*, 2003; Gurley *ve ark.*, 2005; Izzo, 2012; Xie *ve* Kim, 2005; Wang *ve ark.*, 2001; Williamson *ve ark.*, 2009; Zhou *ve ark.*, 2004
	İlacın kandaki düzeyi çok hafif azalır (2 doz ve uzun süreli düşük hiperforin içerikli sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde çok zayıf azalma	Mueller *ve ark.*, 2006

	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Tek doz sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Wang *ve ark.*, 2001; Williamson *ve ark.*, 2009; Zhou *ve ark.*, 2004
Zolpidem	İlacın kandaki düzeyi azalır (Muhtemel CYP3A4 indüksiyonu) (Bazı deneklerde küçük bir artış da gözlenmiş) (Günde 3 doz ve uzun süreli sarı kantaron kullanımında alınan sonuç) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın yatıştırıcı etkisinde azalma	Hojo *ve ark.*, 2011
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Östrojen Hormonu İlaçları)			
Tibolon	Belirtilmemiş (Muhtemel CYP3A4 indüksiyonu) (Vaka raporu)	Yorgunluk, iştah kaybı, ani olarak gelişen sarılık, karaciğer hasarı	Etogo-Asse *ve ark.*, 2008
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Sistemik Hormonal Gebeliği Önleyici İlaçlar)			
Etinil estradiol ve diğer östrojenleri taşıyan ilaçlar	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A4 indüksiyonu) (Vaka raporları ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar)	İlaç etkisinde azalma ve ani kanama riski, istenmeyen gebelikler	Williamson *ve ark.*, 2009; Zhou *ve ark.*, 2004

	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Düşük miktarda hiperforin taşıyan sarı kantaron kullanımında)	-	Borrelli *ve* Izzo, 2009

[1] *Tabloda ilaç grupların altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve sarı kantaron ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-'* işareti *kullanılmıştır.*

[4] *Ketamin anestezi sağlamak için i.v. yolla uygulanan bir ilaçtır. Ancak kronik ağrı tedavisinde oral yolla da kullanılmaktadır.*

SONUÇ

Sarı kantaron uzun yıllardan beri nörolojik ve psikolojik rahatsızlıklarda halk ilacı olarak kullanılan bir bitkidir. Özellikle hafif ve orta derecedeki depresyonun kısa süreli tedavilerinde etkinliği kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra aşırı heyecan, uykusuzluk, migren gibi rahatsızlıklarda da yararlıdır. Bunlara ek olarak farklı rahatsızlıklarda da kullanılmaktadır.

Sarı kantaron ekstrelerini içeren çaylar ve farmasötik ürünler tek olarak uygulandıklarında oldukça iyi tolere edilirler. Sarı kantaron kullanımındaki temel sorun, bitkinin birlikte kullanılan birçok ilacın metabolizmasını ve farmakokinetiğini önemli ölçüde değiştirme potansiyeline sahip olmasıdır. Bitki, ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan sitokrom P450 izoenzimlerinden bazılarını ve özellikle de hepatik ve intestinal CYP3A4 mikrozomal enzimini indükleyerek bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların (örn. midazolam, nifedipin, kuazepam, varfarin, doğum kontrol ilaçları) kan plazmasındaki düzeyini düşürmektedir. Bitkinin bağırsaklarda P-glikoproteini (P-gp) de indüklediği ve digoksin, feksofenadin, talinolol gibi bazı ilaçların vücuttaki emilimini engelleyerek veya atılımını artırarak ilaçların tedavi edici etkilerini azalttığı da gösterilmiştir. Sarı kantaron-ilaç etkileşimlerinde asıl dikkat çeken nokta, bitkinin hem CYP3A4'ün hem de P-gp'nin substratı olan ilaçlarla (siklosporin, amitriptilin, imatinib, indinavir, irinotekan, metadon, takrolimus, verapamil vb.) birlikte uygulandığında klinik açıdan ciddi ilaç etkileşimlerinin görülmesidir. Sarı kantaron

ile bupripion, buspiron, nefazodon, paroksetin, sertralin gibi antidepresan etkili ilaçlar arasında CYP450 izoenzimleri veya P-gp üzerinden herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Ancak bu kez de serotonin geri alımının engellenmesine bağlı olarak gelişen farmakodinamik etkileşim (aditif etkileşme) sonrası serotonin sendromu (endişe, hırçınlık, titremeler), baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi yan etkiler açığa çıkmıştır. CYP3A4 tarafından metabolize edilmeyen veya farmakokinetiği P-gp ile değiştirilmeyen ilaçların (mikofenolik asit, karbamazepin, pravastatin, dekstrometorfan, tolbutamid ve teofilin) sarı kantaron ile birlikte kullanılmaları durumunda herhangi bir etkileşim görülmemektedir.

Sarı kantaron-ilaç etkileşimlerindeki önemli bir görüşe göre, toplam günlük hiperforin dozunun 1 mg'dan daha az olduğu durumlarda etkileşim riski en aza inmektedir. Dolayısı ile düşük hiperforin içerikli sarı kantaron ekstrelerini içeren müstahzarların kullanılmasının ilaç etkileşimlerini azaltacağını varsaymak mümkündür. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) da 2009 yılında benzer bir görüşle, sarı kantaron içeren tıbbi ürünlerin taşıdığı hiperforin miktarının beyan edilmesi gerektiğini açıklamıştır (EMA Monographs, 2009 a,b). Ancak bitkisel tıbbi ürünlerin güvenlikleri ile ilgili bu tip uyarılara nadiren uyulmakta ve çoğu üründe bu uygulamalar tamamen ihmal edilmektedir. Dolayısı ile içerik beyanı yapılmış sarı kantaron müstahzarları arasında da beyan edilen etken madde miktarları ile ölçülen miktarlar arasında farklar olduğu görülmektedir. Bu nedenle klinik çalışmalarda ve vaka raporlarında yer alan sarı kantaron ürünlerinin çoğunun yeterli spesifikasyonlardan (müstahzarın taşıdığı hiperisin ve hiperforin miktarları, ilaç-ekstre oranı, kullanılan çözücü) yoksun olduğu görülmektedir. Bu durumda elde edilen sonuçlar da diğer sarı kantaron ürünleriyle yapılan denemelerin sonuçlarıyla anlamlı düzeyde karşılaştırmalar yapmak için yeterli olmamakta ve varılan sonuçların güvenilirliğinin sorgulanmasına yol açmaktadır. Sarı kantaron müstahzarlarının güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için ürünlerin uygun yöntemlerle test edilmiş ve kalitesi hakkında kanıtlanmış sonuçların sağlanmış olması gereklidir.

İlaç kullanan hastaların beraberinde sarı kantaron ürünlerini de kullanmaları durumunda çoğunlukla sağlık uzmanlarına bu konuda bilgi vermedikleri görülmektedir. Bu nedenle tüm sağlık uzmanlarının sarı kantaron-ilaç etkileşimleri konusunda çok dikkatli olmaları, vakaları ve olası sonuçları doğru yaklaşımlarla değerlendirerek klinik açıdan izle-

meleri ve hastalarını başta psikotrop ilaçlar (serotonerjik ilaçlar ve diğer antidepresanlar), bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar, HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar ve doğum kontrol hapları olmak üzere, kullandıkları ilaçlarla birlikte sarı kantaron ürünlerini kullanmamaları konusunda uyarmaları son derece önemlidir. Bu konu özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlar için (örn. antikoagülanlar, antiepileptikler, digoksin, lityum, teofilin) ayrı bir önem arz etmektedir.

Sarı kantaronun anestezide kullanılan ilaçlarla etkileşimi göz önüne alındığında, önceden planlanmış bir ameliyat geçirecek olan kişilerin sarı kantaron kullanımını ameliyattan 5 gün önce kesmeleri gerektiği belirtilmiştir (Crowe *ve* McKeating, 2002). Ancak Amerikan Anesteziyolojistler Derneği bu konuda biraz daha farklı bir yaklaşım sergileyerek sarı kantaron kullanımının ameliyatlardan 2-3 hafta önce kesilmesi gerektiğini öne sürmüştür (Borrelli *ve* Izzo, 2009). Anestezi uzmanlarının bu konuda dikkatli olmaları ve hastaların sarı kantaron kullanımlarını sorgulayıp değerlendirmeleri çok önemlidir.

Öte yandan sarı kantaron ürünlerinin fotodiyagnostik uygulamalar sırasında veya fototerapi için kullanılan ajanlarla birlikte kullanılmaları da fototoksisite riski nedeniyle uygun bulunmamıştır (Hammerness *ve ark.*, 2003). Bu alanda çalışan uzmanlar da hastalarının sarı kantaron müstahzarlarını kullanıp kullanmadığını düzenli olarak kontrol etmelidir.

Kaynaklar

- Arold, G., Donath, F., Maurer, A., Diefenbach, K., Bauer, S. 2005. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide and digoxin by treatment with a low-hyperforin St John's wort extract. *Planta Med.* 71, 331-337.
- Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D. 2001. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J. Pham. Pharmacol.* 53, 583-600.
- Barnes, J., Arnason, J.T., Roufogalis, B.D. 2019. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): botanical, chemical, pharmacological and clinical advances. *J. Pham. Pharmacol.* 71, 1-3.
- Barone, G.W, Gurley, B.J., Ketel, B.L., Henneicke-von Zepelin, Friede, M., Roots, I. 2000. Drug interaction between St John's wort and cyclosporine. *Ann. Pharmacother.* 34, 1013-1016.
- Bell, E.C., Ravis, W.R., Chan, H.M., Lin, Y.J. 2007a. Lack of pharmacokinetic interaction between St John's wort and prednisone. *Ann. Pharmacother.* 41, 1819-1824.

- Bell, E.C., Ravis, W.R., Lloyd, K.B., Stokes, T.J. 2007b. Effects of St. John's wort supplementation on ibuprofen pharmacokinetics. *Ann. Pharmacother.* 41, 229-234.
- Bilia, A.R., Gallori, S., Vincieri, F.F. 2002. St John's wort and depression. Efficacy, safety and tolerabilty-an update. *Life Sci.* 70, 3077-3096.
- Bisset, N.G., Max Wichtl, M. 1994. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, CRC Press, Boca Raton FL. (ISBN: 978-0849-371929).
- Borrelli, F., Izzo, A.A. 2009. Herb–drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): An update on clinical observations. *AAPS J.* 11(4), 710-727.
- Breidenbach, T., Kliem, V., Burg, M., Radermacher, J., Hoffmann, M.W., Klempnauer, J. 2000. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation,* 69, 2229-2230.
- Bukhari, I.A., Dar, A. 2013. Behavioural profile of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) extract. A comparison with standard antidepressants in animal models of depression. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 17, 1082-1089.
- Burstein, A.H., Horton, R.L., Dunn, T., Alfaro, R.M., Piscitelli, S.C., Theodore, W. 2000. Lack of effect of St John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 68, 605-612.
- Butterweck, V. 2003. Mechanism of action of St John's wort in depression: What is known? *CNS Drugs,* 17(8), 539-562.
- Chrubasik-Hausmann, S., Vlachojannis, J., McLachlan, A.J. 2019. Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *J. Pharm. Pharmacol.* 71, 129-138.
- Clauson, K.A., Santamarina, M.L., Rutledge, J.C. 2008. Clinically relevant safety issues associated with St. John's wort product labels, *BMC Complement. Altern. Med.* 8, 42-47.
- Crowe, S., McKeating, K. 2002. Delayed emergence and St. John's wort. *Anesthesiology,* 96(2), 1025-1027.
- de Maat, M.M., Hoetelmans, R.M., Mathot, R.A., van Gorp., EC., Meenhorst, P.L., Mulder, J.W., Beijnen, J.H. 2001. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS,* 15, 420-421.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Di Carlo, G., Borrelli, F., Ernst, E., Izzo, A.A. 2001. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol. Sci.* 22(6), 292-297.
- Dresser, G.K., Schwarz, U.I., Wilkinson, G.R., Kim, R.B. 2003. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 73, 41-50.
- Eich-Höchli, D., Oppliger, R., Powell Goley, K., Baumann, P., Eap, C.B.

2003. Methadone maintenance treatment and St. John's wort. *Pharmacopsychiatry*, 36(1), 35-37.
- EMA Monographs. 2009a. Assesment report on *Hypericum perforatum* L., herba. EMA/HMPC/101303/2008.
- EMA Monographs. 2009b. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (traditional use). EMA/HMPC/745582/2009.
- Ernst, E. 2002. St John's wort supplements endanger the success of organ transplantation. *Arch. Surg.* 137, 316-319.
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY. (ISBN: 978-3131294210).
- Etogo-Asse, F., Boemer, F., Sempoux, C., Geubel, A. 2008. Acute hepatitis with prolonged cholestasis and disappearance of interlobular bile ducts following tibolone and *Hypericum perforatum* (St John's wort). Case of drug interaction? *Acta Gastroenterol. Belg.* 71, 36-38.
- Fan, L., Zhou, G., Guo, D., Liu, Y.-L., Chen, W.-Q., Liu, Z.-Q., Tan, Z.-R., Seng, D., Zhou, H.-H., Zhang, W. 2011. The pregnane X receptor agonist St John's wort has no effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin. Pharmacokinet.* 50, 605-611.
- Ferko, N., Levine, M.A.H. 2001. Evaluation of the association between St. John's wort and elevated thyroid-stimulating hormone. *Pharmacotherapy,* 21(12),1574–1578.
- Galeotti, N. 2017. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J. Ethnopharm.* 200, 136-146.
- Goey, A.K., Meijerman, I., Rosing, H., Marchetti, S., Mergui-Roelvink, M., Kessen, M., Burgers, J.A., Beijnen, J.H., Schellens, J.H.M. 2014. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin. Pharmacokinet.* 53, 103-110.
- Gordon, R.Y., Becker, D.J., Rader, D.J. 2009. Reduced efficacy of rosuvastatin by St John's wort. *Am. J. Med.* 122, 1-3.
- Gödtel-Armbrust, U., Metzger, A., Kroll, U., Kelber, O., Wojnowski, L. 2007. Variability in PXR-mediated induction of CYP3A4 by commercial preparations and dry extracts of St. John's wort. *Naunyn- Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*; 375, 377-382.
- Greeson, J.M., Sanford, B., Monti, D.A. 2001. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology,* 153, 402-414.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Cui, Y., Ang, C.Y.W. 2002. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 72 (3), 276-287.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Cui, Y., Ang, C.Y.W. 2005. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba. Drugs Aging,* 22, 525-539.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T. 2012. *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler).* Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştır-

maları Derneği Yayını, Flora Dizisi: 1, İstanbul. (ISBN: 978-605-60425-7-7).
- Hammerness, P., Basch, E., Ulbricht, C., Barrette, E.-P., Foppa, I., Basch, 2003. St. John's wort: A systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics,* 44(4), 271-282.
- Hojo, Y., Echizenya, M., Ohkubo, T., Shimizu, T. 2011. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *J. Clin. Pharm. Ther.* 36, 711-715.
- Hruska, M.W., Cheong, J.A., Langaee, T.Y., Frye, R.F. 2005. Effect of St John's wort administration on CYP2C8 mediated rosiglitazone metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, P35.
- Hu, Z., Yang, X., Ho, P.C.L., Chan, S.Y., Heng, P.W.S., Chan, E., Duan, W., Koh, H.L., Zhou, S. 2005. Herb–drug interactions: a literature review. *Drugs,* 65, 1239-1282.
- Irefin, S., Sprung, J. 2000. A possible cause of c ardiovascular collapse during anesthesia: long-term use of St John's wort. *J. Clin. Anesth.* 12, 498-499.
- Izzo, A.A., Ernst, E. 2001. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs,* 61(15), 2163-2175.
- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med. Princ. Prac.* 21, 404-428.
- Jackson, A., D'Avilo, A., Moyle, G., Bonora, S., Di Perri, G., Else, L., Simiele, M., Singh, G.J., Back, D., Bofffito, M. 2014. Pharmacokinetics of the co-administration of boceprevir and St John's wort to male and female healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 1911-1915.
- Kandel, B.A., Ekins, S., Leuner, K., Thasler, W.E., Harteneck, C., Zanger, U.M. 2014. No activation of human pregnane X receptor by hypreforin-related phloroglucinols. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 348, 393-400.
- Khawaja, I. S., Marotta, R.F., Lippmann, S. 1999. Herbal medicines as a factor in delirium. *Psychiatr. Serv.* 50, 969-970.
- Kliewer, S.A., Goodwin, B., Willson, T.M. 2002. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr. Rev.* 23(5), 687-702.
- Krochmal, R., Hardy, M., Bowerman, S., Lu, Q.-Y., Wang, H.J., Elashoff, R.M., Haber, D. 2004. Phytochemical assays of commercial botanical dietary supplements. *Evid. Based Compl. Alternat. Med.* 1, 305-313.
- Lau, W.C., Welch, T.D., Shields, T., Rubenfire, M., Tantry, U.S., Gurbel, P.A. 2011. The effect of St John's wort on the pharmacodynamic response of clopidogrel in hyporesponsive volunteers and patients: increased platelet inhibition by enhancement of CYP3A4 metabolic activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 57, 605-612.
- Länger, R. 2010. The HMPC monograph on *Hypericum*: Background, development, contents. *Wien Med. Wochenschr.* 160/21-22, 557-563. doi 10.1007/s10354-010-0846-6.
- Lei, H.-P., Yu, X.-Y., Xie, H.-T., Li, H.-H., Fan, L., Dai, L.-L., Chen, Y., Zhou, H.-H. 2010. Effect of St. John's wort supplementation on the pharmacokinetics of bupropion in healthy male Chinese volunteers, *Xenobiotica,* 40(4), 275-281.

- Lundahl, A., Hedeland, M., Bondesson, U., Knutson, L., Lennenäs, H. 2009. The effect of St. John's wort on the pharmacokinetics, metabolism and biliary excretion of finasteride and its metabolites in healthy men. *Eur. J. Pharm. Sci.* 36, 433-443.
- Mai, I., Störmer, E., Bauer, S., Krüger, H., Budde, K., Roots, I. 2003. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 18, 819-822.
- Mannel, M. 2004. Drug interactions with St John's wort: mechanisms and clinical implications. *Drug Saf.* 27(11), 773-977.
- Markert, C., Kastner, I.M., Hellwig, R., Kalafut, P., Schweizer, Y., Hoffmann, M.M., Burhenne, J., Weiss, J., Mikus, G., Haefeli, W.E. 2015. The effect of induction of CYP3A4 by St John's wort on ambrisentan plasma pharmacokinetics in volunteers of known CYP2C19 genotype. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 116, 423-428.
- Markert, C., Ngui, P., Hellwig, R., Wirsching, T., Kastner, I.M., Riedel, K.D., Burhenne, J., Weiss, J., Mikus, G., Haefeli, W.E. 2014. Influence of St. John's wort on the steady-state pharmacokinetics and metabolism of bosentan. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 52, 328-336.
- Markowitz, J.S., DeVane, C.L., Boulton, D.W., Carson, S.W., Nahas, Z., Risch, S.C. 2000. Effect of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci.* 66, 133-139.
- Mathijssen, R.H., Verweij, J., de Brujin, P., Loos, W.J., Sparreboom, A. 2002. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J. Nat. Cancer Inst.* 94, 1247-1249.
- Miller, L.G. 2001. Drug interactions known or potentially associated with St. John's wort. *J. Herbal Pharmacother.* 1, 51-64.
- Mills, E., Montori, V.M., Wu, P., Gallicano, K., Clarke, M., Guyatt, G. 2004. Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. *Brit. Med. J.* 329, 27-30.
- Milton, J.C., Abdulla, A. 2007. Prolonged oro-facial dystonia in a 58 year old female following therapy with bupropion and St John's Wort. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 64(5), 717-718.
- Moore, L.B., Goodwin, B., Jones, S.A., Wisely, G.B., Serabjit-Singh, C.J., Willson, T.M., Collins, J.L., Kliewer, S.A. 2000. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97(13), 7500-7502.
- Morimoto, T., Kotegawa, T., Tsutsumi, K., Ohtani, Y., Imai, H., Nakano, S. 2004. Effect of St. John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 44(1), 95-101.
- Moses, E.L., Mallinger, A.G. 2000. St. John's Wort: three cases of possible mania induction. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20, 115-117.
- Mueller, S.C., Majcher-Peszynska, J., Uehleke, B., Klammt, S., Mundkowski, R.G., Miekisch, W., Sievers, H., Bauer, S., Frank, B., Kundt, G., Drewelow, B. 2006. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among

products and is linked to hyperforin dose. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 62, 29-36.
- Mueller, S.C., Uehleke, B., Woehling, H., Petzsch, M., Majcher-Peszynska, J., Hehl, E.-M., Sievers, H., Frank, B., Riethling, A.-K., Drewelow, B. 2004. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 75, 546-557.
- Nicolussi, S., Drewe, J., Butterweck, V., Meyer zu Schwabedissen, H.E., 2020. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br. J. Pharmacol.* 177(6), 1212-1226.
- Nieminen, T.H., Hagelberg, N.M., Saari, T.I., Neuvonen, M., Laine, K., Neuvonen, P.J., Olkkola, K.T. 2010. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur. J. Pain* 14, 854-859.
- Parker, V., Wong, H.S., Seeman, M.V. 2001. Adverse reactions to St. John's Wort. *Can. J. Psychiatry*, 46, 77-79.
- Patel, S., Robinson, R., Burk, M. 2002. Hypertensive crisis associated with St. John's wort. *Am. J. Med.* 112, 507-508.
- Peltoniemi, M.A., Saari, T.I., Hagelberg, N.M., Laine, K., Neuvonen, P.J., Olkkola, K.T. 2012. St John's wort greatly decreases the plasma concentrations of oral *S*-ketamine. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 26, 743-750.
- Piscitelli, S.C., Burstein, A.H., Chaitt, D. 2000. Indinavir concentrations and St. John's wort. *The Lancet,* 355, 547-548.
- Portolés, A., Terleira, A., Calvo, A., Martinez, I., Resplandy, G. 2006. Effects of *Hypericum perforatum* on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial. *J. Clin. Pharmacol.* 46, 1188-1194.
- Rengelshausen, J., Banfield, M., Riedel, K.D., Burhennne, J., Weiss, J., Thomsen, T., Walter-Sack, I., Haefeli, W.E., Mikus, G. 2005. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 78, 25-33.
- Rodda, H.C., Malmoori, R.K., Samala, S., Banala, N., Ciddi, V. 2010. An insight into herb-drug interactions. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* 2(4), 689-706.
- Ruschitzka, F., Meier, P.J., Turina, M., Lüscher, T.F., Noll, G. 2000. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *The Lancet,* 355, 548-549.
- Schäfer, A.M., Bock, T., Meyer, Zu, Schwabedissen, H.E. 2018. Establishment and validation of competitive counterflow as a method to detect substrates of the organic anion transporting polypeptide 2B1. *Mol. Pharm.* 15, 5501-5513.
- Schulz, H-U., Schürer, M., Bassler, D., Weiser, D. 2005. Investigation of pharmacokinetic data of hypericin, pseudohypericin, hyperforin and the flavonoids quercetin and isorhamnetin revealed from single and multiple oral dose studies with a hypericum extract containing tablet in healthy male volunteers. *Arzneim. Forsch.* 55(10), 561-568.
- Shi, S., Klotz, U. 2012. Drug interactions with herbal medicines. *Clin. Pharmacokinet.* 51(2), 77-104.
- Smith, N.F., Acharya, M.R., Desai, N., Figg, W., Sparreboom, A. 2005. Identification of OATP1B3 as a high-affinity hepatocellular transporter of paclitaxel. *Cancer Biol. Ther.* 4, 815-818.

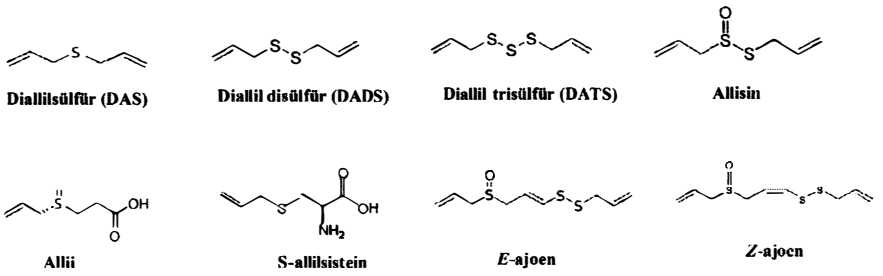
- Spinella, M., Eaton, L.A. 2002 Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury, *Brain Inj.* 16(4), 359-367.
- Stage, T.B., Pedersen, R.S., Damkier, P., Christensen, H. M.M., Federsen, S., Larsen, J.T., Højlund, K, Brøsen, K. 2014. Intake of St John's wort improves the glucose tolerance in healthy subjects who ingest metformin compared with metformin alone. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 79, 298-306.
- Tannergren, C.; Engman, H., Knutson, L., Hedeland, M., Bondesson, U., Lennernäs, H. 2004. St John's wort decreases the bioavailability of *R*- and *S*-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 75, 298-309.
- Tirona, R.G., Bailey, D.G. 2006. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61(6), 677-681.
- Turton-Weeks, S.M., Barone, G.W., Gurley, B.J., Ketel, B.L., Lightfoot, M.L., Abul-Ezz, S.R. 2001. St John's wort: a hidden risk for transplant patients. *Prog. Transplant.* 11(2), 116-120.
- Ulbricht, C., Chao, W., Costa, D., Rusie-Seamon, E., Weissner, W., Woods, J. 2008. Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr. Drug Metab.* 9, 1063-1120.
- Varel, M. 2011. *Hypericum perforatum - Binbirdelikotu, Sarı kantaron,* in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). 2011. *FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. Baskı, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-9755670737).
- Vieira, M.L.T., Huang, S.-M. 2012. Botanical-drug interactions: A scientific perspective. *Planta Med.* 78, 1400-1415.
- Wang, Z., Gorski, J.C., Hamman, M.A., Huang, S.-M., Lesko, L.J., Hall, S.D. 2001. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 70, 317-326.
- Wang, Z.Q., Hamman, M.A., Huang, S.-M., Lesko, L.J., Hall, S.D. 2002. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 71, 414-420.
- Wenk, M., Todesco, L., Krahenbuhl, S. 2004. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, *N-acetyltransferase* 2, and *xanthine oxidase* in healthy males and females. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57(4), 495-499.
- Wenworth, J.M., Agostini, M., Love, J., Schwabe, J.W., Chatterjee, V.K.K. 2000. St John's wort, a herbal antidepressant, activates the steroid X receptor. *J. Endocrinol.* 116, 11-16.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, 2002. World Health Organization Publication, Vol. 2, Geneva. (ISBN: 92-4-154537-2).
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978--0-85369-760-2).
- Wurglics, M., Westerhoff, K., Kaunzinger, A., Wilke, A., Baumeister, A., Dressman, J., Schubert-Zsilavecz, M. 2001. Comparison of German St. John's wort products according to hyperforin and total hypericin content. *J. Am. Pharm. Assoc.* 41, 560-566.

- Xie, H.G., Kim, R.B. 2005. St John's wort-associated drug interactions: short-term inhibition and long-term induction? *Clin. Pharmacol. Ther.* 78 (1), 19-24.
- Xu, H., Williams, K.M., Liauw, W.S. Murrey, M., Day, R.O., McLachlan, A.J. 2008. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br. J. Pharmacol.* 153, 1579-1586.
- Zahner, C., Kruttschnitt, E., Uricher, J., Lissy, M., Hirsch, M., Nicolussi, S., Krähenbühl, S., Drewe, J. 2019. No clinically relevant iInteractions of St. John's wort extract Ze 117 low in hyperforin with cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein. *Clin. Pharmacol. Ther.* 106, 432-440.
- Zhou, S., Chan, E., Pan, S.Q., Huang, M., Lee, E.J.D. 2004. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J. Psychopharmacol.* 18(2), 262-276.

Sarımsak
Allium sativum L.

Sarımsak (*Allium sativum* L., Garlic), Amaryllidaceae familyasına kayıtlı tıbbi bir bitki ve dünyada yaygın olarak tüketilen bir baharattır. Vatanı Orta Asya olmakla beraber Türkiye de dahil pek çok ülkede kültürü yapılmaktadır. Bitkinin toprak altındaki soğanları taze veya kuru halde drog olarak kullanılır (Kaya, 2011).

Sarımsak soğanlarının dişlerinde bulunan başlıca aktif bileşenler dialil tiyosülfonat (allisin), dialil sülfür (DAS), dialil disülfür (DADS), dialil trisülfür (DATS), *E/Z*-ajoen, S-allil-sistein (SAC) ve S-allil-sistein sülfoksit (alliin) gibi organosülfürlerdir (Shang *ve ark.*, 2019) (Şekil 1). Sarımsak soğanlarında ayrıca metiin, izoalliin, sikloalliin gibi kükürt içeren bileşikler de yüksek oranda yer alır (Ichikawa *ve ark.,* 2006; Schiff *ve ark.,* 2006; WHO Monographs, 1999). Bunlara ek olarak soğan dişlerinin kimyasal içeriğinde enzimler (*alliinaz, mirozinaz*, peroksidaz enzimleri vd.), eser elementler (selenyum), karbohidratlar (fruktanlar, sakkaroz, glukoz), fitik asit, steroitler (β-sitosterol vd.), adenozin (Blumenthal *ve ark.*, 2000), vitaminler (A, B ve C), serbest aminoasitler (arjinin vd.), mineraller (K, P, Mg, Na, Ca, Fe) (Hacıseferoğulları *ve ark.*, 2005), nikotinik asit (WHO Monographs, 1999), lipitler, fitoöstrojenler (genistein, daidzein), flavonoit ve izoflavonoitler (nobiletin, kersetin, rutin ve tangeretin), polisakkaritler, prostaglandinler, saponinler ve terpenler (sitral, geraniol, linalol ve α- ve β-fellandren) (Bose *ve ark.*, 2014; Diretto *ve ark.*, 2017; Singh *ve ark.*, 2017; Szychowski *ve ark.*, 2018) bulunmaktadır.



Şekil 1. Sarımsak (*Allium sativum* L.) dişlerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Sarımsak, kültürü yapılan en eski bitkiler arasındadır. Orta Çağ'da özellikle salgın hastalıklar (kolera, veba) ile mücadelede kullanılmıştır. Galen ve Dioscorides; sarımsağın parazitlere karşı, solunum problemlerinde, hazımsızlıkta ve enerji düşüklüğünde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Louis Pasteur, 1858 yılında sarımsağın antibakteriyel etkisi olduğunu açıklamıştır (Kaya, 2011). Antiseptik, antibakteriyel, idrar söktürücü, kurt düşürücü, iştah açıcı, tansiyon düşürücü, antidiyabetik, bağırsak hareketlerini artırıcı ve boşaltıcı (laksatif), hazmı kolaylaştırıcı, yara iyi edici ve bağışıklığı artırıcı etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (Harris *ve ark.*, 2001).

Çok eski yıllardan beri sarımsak halk ilaçları arasında önemli bir yere sahip olmakla birlikte günümüzde yapılan çalışmalar, sarımsak ve biyoaktif bileşenlerinin kolesterol düşürücü ve trombosit agregasyon inhibe edici etkileri olduğunu (Demirezer *ve ark.*, 2022; Ernst *ve ark.* 1985; Kaya, 2011); antioksidan, antienflamatuvar (iltihap giderici), antibakteriyel, antifungal (mantara karşı), immünomodülatör (bağışıklık düzenleyici), kardiyovasküler koruyucu (kalp koruyucu), antikanser, hepatoprotektif (karaciğer koruyucu), sindirim sistemi koruyucu, antidiyabetik (kan şekeri düşürücü), antiobezite (obezitiye karşı), nöroprotektif (sinir koruyucu) ve böbrek koruyucu özellikler sergilediğini göstermiştir (Boonpeng *ve ark.*, 2014; Hayat *ve ark.*, 2016; Lee *ve ark.*, 2012, 2016; Percival, 2016; Seçkiner *ve ark.*, 2014; Shang *ve ark.*, 2019; Yun *ve ark.*, 2014). Sarımsak, kükürt içeren biyoaktif bileşikler açısından mükemmel bir kaynak olup belirli hastalıkların önlenmesi ve yönetimi için fonksiyonel gıdaların veya nutrasötiklerin geliştirilmesinde umut verici uygulamalara sahiptir.

Sarımsak dişlerinin zeytinyağı içerisinde bekletilmesi ile hazırlanan ve sarımsak yağı olarak da bilinen sarımsak maseratının bağışıklık sistemini güçlendirici, kolesterol düzeyini düşürücü, tansiyonu dengeleyici etkilerinin bulunduğu, ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarında da etkili olduğu gösterilmiştir. Sarımsak yağı haricen bakteri, mantar ve virüs enfeksiyonlarına karşı koruyucu; sivilce, akne, saçlarda kepek, saç derisinde kuruma ve kaşıntı gibi sorunlarda da yardımcıdır (Demirezer *ve ark.,* 2021).

Araştırmalar son yıllarda, daha fazla polifenol ve flavonoit içeriğine sahip işlenmiş bir sarımsak ürünü olan ve ayrıca taze sarımsakla karşılaştırıldığında daha iyi antioksidan özellikleri olduğu gösterilen siyah sarımsak üzerine odaklanmıştır (Kimura *ve ark.*, 2017).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Sarımsak, kolesterolü ve kan basıncını düşürmek, aterosklerotik (damar sertliği) süreçleri geciktirmek ve dolaşımı iyileştirmek amacıyla tavsiye edilmektedir. Ancak sarımsak dişlerinin ve ürünlerinin antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlarla birlikte kullanımı ilacın etkisini azaltabilir. Steroidal olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte kullanımında aditif antikoagülan etki görülebilir (Asçı *ve ark.*, 2007). Sarımsak, trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisini, tromboksan A2'yi düşürüp nitrik oksiti artırarak ve glikoprotein IIb/IIIa platelet reseptörlerini inhibe ederek göstermektedir. İçerdiği organosülfür bileşiklerinin pıhtılaşma mekanizmalarında aditif etkiye yol açması sonucu antikoagülan etkide, INR (International Normalized Ratio/Uluslararası Normalleştirme Oranı) değerinde ve pıhtılaşma süresinde uzama görülür. Bu antiplatelet aktivite, kardiyovasküler sistem için yararlı olsa da sarımsağın aspirin, klopidogrel, varfarin ve heparin gibi antikoagülan ilaçlarla birlikte kullanılmasında dikkatli olunması önerilmektedir (McFadden *ve* Peterson, 2011). Sunulan vaka raporlarında, varfarin ve sarımsağın birlikte kullanılmasının ardından INR'de artış olduğu ileri sürülmüştür. Diğer raporlarda da postoperatif kanama riskini artırma potansiyelinin altı çizilmiştir (Izzo *ve* Ernst, 2001). Sarımsak dişlerinin antiplatelet aktivite yanında daha başka ve karmaşık kardiyovasküler etkileri de vardır (Jepson *ve ark.*, 2000).

Sarımsak, diyabet tedavisinde kullanılan sülfonilüre grubu ilaçlarla birlikte alındığında, kan şekerini istenenden daha fazla düşürebilir. Bu

durum, klorpropamid kullanan ve eş zamanlı sarımsak tüketen bir kişide görülen kan glukoz seviyelerindeki düşüşü açıklamaktadır. Bu nedenle klorpropamid, glimepirid, gliburid gibi sülfonilüre grubu ilaçlarla beraber sarımsak tüketildiğinde hastaların kan şekeri düzeyi yakından takip edilmelidir. Bir klinik araştırmada da sarımsağın 1-3 aylık tedaviden sonra parasetamolün (asetaminofen) bazı farmakokinetik parametrelerini değiştirdiği öne sürülmüştür. Bu etkileşimin kesin mekanizması şu anda bilinmemektedir (Izzo *ve* Ernst, 2001).

Sarımsak, HIV tedavisinde kullanılan indinavir, ritinavir, sakinavir gibi proteaz inhibitörlerinin kandaki seviyesini düşürebilir (Berginc *ve ark.,* 2010; Piscitelli *ve ark.*, 2002). Bunların yanında sarımsağın statin grubu (atorvastatin, pravastatin vb.) kolesterol düşürücü ilaçlar gibi davranabileceği (Chen *ve ark.,* 2012; Hajda *ve ark.*, 2010); enalapril, kaptopril ve lizinopril gibi tansiyon düşürücü ACE inhibitörü ilaçlarla aynı etkiyi gösterebileceği düşünülmektedir. Buna rağmen bu ilaçlarla birlikte fazla miktarlarda sarımsak tüketilip tüketilmemesi gerektiği konusunda herhangi bir bilimsel çalışma bulunmamaktadır (Asdaq *ve* Inamdar, 2010).

Sarımsak ve midazolam arasındaki klinik farmakokinetik etkileşimler test edildiğinde herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir (Gurley *ve ark.*, 2002). Ancak bu çalışmalarda sarımsak ve midazolam arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşimin görülmemesi, her iki çalışmada da sarımsak yağı kullanılmasına bağlı da olabilir. Sarımsak yağının uygulanmasından sonra, *alliinaz* enzimi asidik mide ortamında inaktive olur, bu da alliin maddesinin asıl etkili madde olan allisine dönüşümünü ve biyoyararlanımını azaltır. Ayrıca formülasyonlarda bulunan bitkisel yağın da alliin kaybına ve allisin oluşmamasına neden olduğu bilinmektedir (Lawson *ve* Wang, 2001). Her iki klinik çalışmada da oluşan allisin miktarı ve biyoyararlanımı tam olarak belirlenmemiştir.

Sarımsak, birlikte alınan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik davranışını etkileyebilir. Sarımsak ve ana dönüşüm ürünü olan allisinin CYP3A4'ü etkileyip etkilemediğini belirlemek için çeşitli *in vitro* çalışmalar yapılmıştır.

Sarımsak ve midazolam arasındaki klinik farmakokinetik etkileşimler sağlıklı ve yaşlı gönüllüler üzerinde test edildiğinde, sarımsağın CYP3A4'ü inhibe etmediği gözlenmiştir. CYP3A4 substratı olan midazolam ile allisin arasındaki etkileşmeyi belirlemek amacıyla 12 sağlıklı yaşlı

gönüllü ile yapılan ek bir çalışmada 28 gün boyunca (günde üç kez) 500 mg sarımsak yağı alımının hidroksimidazolam/midazolam serum oranlarını önemli ölçüde etkilemediği gözlenmiştir (Gurley *ve ark.*, 2002).

Sarımsak ile CYP3A4 substratı bir ilaç olan midazolam arasında klinik bir farmakokinetik etkileşim olmaması nedeniyle, ağırlıklı olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen antikanser ilaçlarla da herhangi bir etkileşim beklenmemektedir. Nitekim 12 gün boyunca günde iki kez 600 mg enterik kaplı sarımsak tableti (tablet başına 3600 mg allisin) verilen meme kanserli hastalarda (one-sequence crossover study) dosetakselin farmakokinetiğinde önemli bir değişim gözlenmemiştir (Cox *ve ark.*, 2006). Dosetaksel esas olarak CYP3A4 tarafından dört ana metabolite metabolize edilir. Bu çalışmada enterik kaplı tabletler kullanılarak *alliinaz* enziminin gastrik inaktivasyonunun en aza indirilmesine rağmen, hiçbir etkileşimin oluşmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç midazolam çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur. Böylece midazolamın klinik kullanımının ortaya koyduğu veriler, CYP3A4 substratı olan ilaçlar ile sarımsak arasındaki farmakokinetik etkileşimler için iyi bir öngörü oluşturduğu düşünülmüştür (Marre *ve ark.*, 1996).

In vitro çalışmaların çoğunun hiçbir etki göstermemesi, sarımsağın klinikte CYP3A4 üzerinde inhibitör etkisinin olmaması ihtimalini düşündürmüştür (Goey *ve ark.,* 2013). Bu gibi sonuçlar sarımsağın sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri üzerinde etkili olmayacağı düşüncesini gündeme getirse de bazı çalışmalarda, CYP2E1 aktivitesinde %39 azalma olduğu tespit edilmiş ve ilacın yarılanma ömrünün uzayacağı belirtilmiştir. Buradan ilacın kanda daha uzun süreli kalarak dozunun ayarlanmasının güçlük yaratacağı sonucu çıkmaktadır. (Chen *ve ark.,* 2012). Gurley *ve ark.* 2002'de yayınladıkları makalede sarımsak yağının CYP2E1 aktivitesini %39, 2005'de yayınladıkları makalede ise %22 azalttığını belirtmişlerdir (Gurley *ve ark.*, 2002, 2005).

Sarımsak ekstresinin klinik çalışmalarda P-glikoprotein (P-gp) tarafından taşınan ilaçların konsantrasyonlarını azalttığı gösterilmiştir ancak P-gp tarafından taşınan CYP1A2, CYP2D6 veya CYP3A4 substratı ilaçlar üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (örn. kolşisin, digoksin, doksorubisin, kinidin, rosuvastatin, takrolimus, verapamil) (Gurley *ve ark.,* 2005; Piscitelli *ve ark.*, 2002).

Kurutulmuş sarımsak (aged garlic) ekstresinden elde edilen sarımsak fitokimyasallarının Pg-P üzerindeki etkisi *in vitro* olarak test edilmiştir.

P-gp, kan-beyin ve kan-serebsrospinal sıvı bariyerini oluşturarak ilaçların beyin-omurilik sıvısına (BOS) geçmelerini engellemek ve geçmiş olanları kana geri atmak suretiyle ilaçların dağılımında önemli bir roloynamaktadır. Beyin kapiller endotel hücrelerinin arasındaki sıkı kavşaklar, hidrofilik, polar (iyonik) ve proteine bağlı bileşiklerin geçişlerini sınırlandırırlar. Yüksek oranda yağda çözünürlüğü olan bileşikler ve lipofilik ilaçlar, endotel hücrelerinin içinden (transselüler) geçerek beyin dokusuna ve beyin-omurilik sıvısına (BOS) ulaşabilirler. Sarımsaktaki hidrofilik kükürt bileşikleri P-gp aktivitesini artırırken, lipofilik olanların P-gp aktivitesini etkilemediği gözlenmiştir (Berginc *ve* Kristl, 2013).

Sarımsak (*Allium sativum* L.) ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Sarımsak (*Allium sativum* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Aspirin	Belirtilmemiş	Kan sulandırıcı etkide artma INR değerinde artma	McFadden *ve* Peterson, 2011
Parasetamol	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan 3 aylık çalışma)	-	Chen *ve ark.*, 2012;

	İlacın kandaki düzeyi artar[5] (Klinik çalışma)	-	Izzo *ve* Ernst, 2001; 2009
Bağışıklık Sistemini Baskılayıcı İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			
Siklosporin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Klinik bulgu)	-	Izzo *ve* Ernst, 2009
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/Ksantin Türevleri)			
Kafein	CYP2E1 aktivitesinde gençlerde %39, yaşlılarda %22 azalma (Klinik bulgu, 28 günlük sarımsak yağı tüketimi ile) (Kafeinin yarılanma ömrü uzar)	Kafeinin yan etkileri görülebilir	Chen *ve ark.*, 2012
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Hidroklorotiazid	İlacın klirensi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Serum elektrolit düzeylerinde düşüş	Asdaq *ve ark.*, 2009
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Belirtilmemiş	Tansiyon düşürücü etkide artış[*]	go.drugbank.com
Kaptopril	Aditif etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Düşük ve orta dozlarda etkide artma, yüksek dozda kalbi koruyucu etkide azalma	Asdaq *ve* Inamdar, 2010

Lisinopril	Belirtilmemiş (Vaka raporu)	Tansiyon düşürücü etkide artış	McCoubrie, 1996
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Atenolol	Sinerjik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Kalp ritminde düşüş	Avula *ve ark.*, 2014
Nebivolol	Aditif etkileşim	Tansiyon düşürücü etkide artış	go.drugbank. com; epocrates. com
Propranolol	İlacın klirensi ve atılımı azalır, yarılanma ömrü artar, kandaki düzeyi yükselir (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Hipotansiyon ve bradikardi görülebilir	Asdaq *ve ark.*, 2011
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Dosetaksel	İlacın kandaki düzeyi değişmez (10 meme kanserli kadında yapılan gözlem sonucu)	-	Cox *ve ark.*, 2006; Izzo *ve* Ernst, 2009
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Klorzoksazon	İlacın yarılanma ömrü uzar (CYP2E1 aktivitesinde gençlerde %39, yaşlılarda %22 azalma) (İnsanlarda 28 günlük sarımsak yağı tüketimi sonucu)	-	Chen *ve ark.*, 2012; Gurley *ve ark.*, 2005; Izzo *ve* Ernst, 2009

Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Klinik bulgu)	-	Izzo *ve* Ernst, 2009
Kolesterol Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	İlacın kandaki düzeyi artar (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Total kolesterol seviyesinde aşırı düşme	Reddy *ve ark.*, 2012
Ezetimib	Sinerjistik etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Trigliserit, LDL ve total kolesterol seviyesinde aşırı düşme	Mohammadi *ve ark.*, 2015
Simvastatin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Chen *ve ark.*, 2012; Hajda *ve ark.*, 2010
Pravastatin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Chen *ve ark.*, 2012; Hajda *ve ark.*, 2010
Öksürük İlaçları			
Deksrometorfan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Klinik bulgu)	-	Izzo *ve* Ernst, 2009; Markowitz *ve ark.*, 2003
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Heparin Grubu İlaçlar)			
Heparin	Belirtilmemiş	INR[4] değerinde artma, kan sulandırıcı etkinin artması	McFadden *ve* Peterson, 2011

Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Vitamin K Antagonistleri)			
Fluindion	Belirtilmemiş (Klinik bulgu)	INR değerinde düşme, pıhtılaşmanın artması	Izzo *ve* Ernst, 2009
Varfarin	Farmakokinetik ve Farmakodinamik etkileşim olmaz (Klinik bulgu)		Izzo *ve* Ernst, 2009
	Aditif etkileşim (Klinik bulgu)	INR[(4)] değerinde artma, kan sulandırıcı etkinin artması	Izzo *ve* Ernst, 2001; Vaes *ve* Chyka 2000
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Klopidogrel	Belirtilmemiş	INR değerinde artma, kan sulandırıcı etkinin artması	McFadden *ve* Peterson, 2011
Sistemik Antiviral İlaçlar (Proteaz inhibitörleri)			
Indinavir	İlacın kandaki düzeyi azalır (İlacın emilimi azalır) (Sıçan ince bağırsağında in vitro çalışma)	Tedavi edici etki azalır[(*)]	Berginc *ve ark.*, 2010; Izzo *ve* Ernst, 2001
Ritonavir	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Klinik bulgu)	Şiddetli mide-bağırsak toksisitesi	Gallicano *ve ark.*, 2003; Izzo *ve* Ernst, 2009
Sakinavir	İlacın kandaki düzeyi azalır (AUC azalır, C_{maks} %51 azalır) (Klinik bulgu)	Tedavi edici etki azalır	Chen *ve ark.*, 2012; Izzo *ve* Ernst, 2009; Piscitelli *ve ark.*, 2002

Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları)			
Glibenklamid (Gliburid)	Sinerjistik etkileşim	Kan şekerinde aşırı düşüş, baş ağrısı, taşikardi, bulanık görme(*)	Poonam *ve ark.*, 2013; Izzo *ve* Ernst, 2001
Klorpropamid	Aditif etkileşim (Klinik bulgu)	Kan şekerinde düşüş (Hipoglisemi)	Izzo *ve* Ernst, 2009
Tüberküloz İlaçları			
İzoniazit	İlacın atılım hızında bir değişiklik olmaksızın kandaki düzeyi azalır ($AUC_{(0-24)}$ ve C_{maks} azalır) (Tavşanlarda yapılan çalışma)	Tedavi edici etkide azalma-görülebilir(*)	Dhamija *ve ark.*, 2006
Rifampisin	İlacın kandaki düzeyi değişmez	-	Dhamija *ve ark.*, 2006
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Klinik bulgu)	-	Izzo *ve* Ernst, 2009
	CYP2E1 aktivitesinde gençlerde %39, yaşlılarda %22 azalma (İlacın yarılanma ömrü uzar) (İnsanlarda 28 günlük sarımsak yağı tüketimi)	-	Chen *ve ark.*, 2012

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(2) *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve sarımsak ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

[4] *INR: Uluslararası Normalleştirme Oranı*

[5] *1 aylık sarımsaktan sonra doruk plazma parasetamol (asetaminofen) konsantrasyonunda artış, 2 aylık tedaviden sonra plazma parasetamol (asetaminofen) konsantrasyonlarında artış ve parasetamol (asetaminofen) renal klirensinde azalma; 3 aylık sarımsak kullanımından sonra plazma asetaminofen glukuronid konsantrasyonlarında artış; sarımsak uygulamasının sona ermesinden 1 ay sonra pik plazma asetaminofen sülfat konsantrasyonundaki artış.*

[*] *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Sarımsak; statinler, non steroidal antienflamatuvar ilaçlar, antikoagülan ve antiplatelet ilaçlar, antidiyabetikler, dosetaksel, siklosporin, HIV/AIDS ilaçları veya benzer antiretroviral proteaz inhibitörleri gibi pek çok ilaçla etkileşebilir. Bazı çalışmalar, sarımsağın CYP2E1, CYP3A4 ve CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşim gösterebileceğini ortaya koymuştur. Öte yandan sarımsağın kimyasal yapısında yer alan bazı bileşiklerin P-gp taşıyıcı proteininin aktivitesini etkileyebileceği de değerlendirilmektedir.

İstenmeyen kanamalara neden olabileceğinden, yüksek miktarda sarımsak tüketiminin ameliyatlardan 7-10 gün öncesinden bırakılması gerekmektedir (Asçı *ve ark.*, 2007).

Kaynaklar

- Asçı, A., Baydar, T., Şahin, G. 2007. Yaşlılarda herbal preparat kullanımının ve ilaç etkileşmelerinin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi. *Türk Geriatri Der.* 10(4), 203-214.
- Asdaq, S.M.B., Inamdar, M.N. 2009. The potential for interaction of hydrochlorothiazide with garlic in rats. *Chem. Biolog. Interact.* 181(3), 472-479.
- Asdaq, S.M.B., Inamdar, M.N. 2010. Pharmacodynamic interaction of captopril with garlic in isoproterenol-induced myocardial damage in rat. *Phytother. Res.* 24(5), 720-725. doi: 10.1002/ptr.3009.
- Asdaq, S.M.B., Inamdar, M.N. 2011. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of propranolol with garlic (*Allium sativum*) in rats. *Evid.-Based Complement. Alter. Med.* 2011, Article ID 824042. doi: 10.1093/ecam/neq076.
- Avula, P.R., Asdaq, S.M., Asad, M. 2014. Effect of aged garlic extract and s-allyl cysteine and their interaction with atenolol during isoproterenol induced myocardial toxicity in rats. *Indian J. Pharmacol.* 46(1), 94-99.
- Berginc, K., Trdan, T., Trontelj, J., Kristl, A. 2010. HIV protease inhibitors:

garlic supplements and first-pass intestinal metabolism impact on the therapeutic efficacy. *Biopharm. Drug Dispos.* 31(8-9), 495-505. doi: 10.1002/bdd.730.

- Berginc, K., Kristl, A. 2013. The mechanisms responsible for garlic-drug interactions and their *in vivo* relevance, *Curr. Drug Metabol.*, 14(1), 90-101, doi: 10.2174/1389200211309010090.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann, J. (Eds.). 2000. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*: *Therapeutic Guide to Herbal Medicines*, Newton, MA: Integrative Medicine Communications. 1st ed., American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins, Austin TX. (ISBN: 0-967077214).
- Boonpeng, S., Siripongvutikorn, S., Sae-Wong, C., Sutthirak, P. 2014. The antioxidant and anti-cadmium toxicity properties of garlic extracts. *Food Sci. Nutr.* 2, 792-801. doi: 10.1002/fsn3.164.
- Bose, S., Laha, B., Banerjee, S. 2014. Quantification of allicin by high performance liquid ch romatography-ultraviolet analysis with effect of post-ultrasonic sound and microwave radiation on fresh garlic cloves. *Pharmacogn. Mag.* 10, 288-293. doi: 10.4103/0973-1296.133279.
- Chen, X.W., Sneed, K.B., Pan, S.Y., Cao, C., Kanwar, J.R., Chew, H., Zhou, S.F. 2012. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr. Drug Metabol.* 13, 640-651.
- Cox, M.C., Low, J., Lee, J., Walshe, J., Denduluri, N., Berman, A., Permenter, M.G., Petros, W. P., Price, D.K., Figg, W.D., Sparreboom, A., Swain, S.M. 2006. Influence of garlic (*Allium sativum*) on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin. Cancer Res.* 12, 4636-4640.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6257685153).
- Dhamija, P., Malhotra, S., Pandhi, P. 2006. Effect of oral administration of crude aqueous extract of garlic on pharmacokinetic parameters of isoniazid and rifampicin in rabbits. *Pharmacol.* 77(2), 100-104.
- Diretto, G., Rubio-Moraga, A., Argandona, J., Castillo, P., Gomez-Gomez, L., Ahrazem, O. 2017. Tissue-specific accumulation of sulfur compounds and saponins in different parts of garlic cloves from purple and white ecotypes. *Molecules* 22,1359. doi: 10.3390/molecules22081359.
- epocrates.com/drugs/473910/nebivolol/Monograph
- Ernst, E., Weihmayr, T., Matrai, A. 1985. Garlic and blood lipids. *Br. Med. J.* 13, Article ID. 291(6488), 139. doi: 10.1136/bmj.291.6488.139-b.
- Gallicano, K., Foster, B., Choudhri, S. 2003. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 55, 199-202.
- Goey, A.K.L., Mooiman, K.D., Beijnen, J.H., Schellens, J.H.M., Meijerman,

I., 2013. Relevance of *in vitro* and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb–drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat. Rev.* 39, 773-783.

- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Cui, Y., Ang, C.Y.W. 2002. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb–drug interactions in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 72, 276-287.
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A., Williams, D.K., Gentry, W.B., Cui, Y., Ang, C.Y.W. 2005. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, *Panax ginseng* and *Ginkgo biloba*. *Drugs Aging*, 22, 525-539.
- Hacıseferoğulları, H., Özcan, M., Demir, F., Çalışır, S. 2005. Some nutritional and technological properties of garlic (*Allium sativum* L.). *J. Food Eng.* 68, 463-469.
- Hajda, J., Rentsch, K.M., Gubler, C., Steinert, H., Stieger, B., Fattinger, K. 2010. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur. J. Pharm. Sci.* 41(5), 729-735.
- Harris, J.C., Cottrell, S., Plummer, S., Lloyd, D. 2001. Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 57, 282-286.
- Hayat, S., Cheng, Z., Ahmad, H., Ali, M., Chen, X., Wang, M. 2016. Garlic, from remedy to stimulant: Evaluation of antifungal potential reveals diversity in phytoalexin allicin content among garlic cultivars; allicin containing aqueous garlic extracts trigger antioxidants. *Front. Plant Sci.* 7, 1235. doi: 10.3389/fpls.2016.01235.
- Horn-Ross, P.L., Barnes, S., Lee, M., Coward, L., Mandel, J.E., Koo, J., John, E.M., Smith, M. 2000. Assessing phytoestrogen exposure in epidemiologic studies: development of a database (United States). *Cancer Causes Control*, 11, 289-298.
- Ichikawa, M., Ide, N., Yoshida, J., Yamaguchi, H., Ono, K. 2006. Determination of seven organosulfur compounds in garlic by high-performance liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 54(5), 1535-1540.
- Izzo, A. A., Ernst, E. 2001. Interaction between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs,* 61, 2163-2175.
- Izzo, A. A., Ernst, E. 2009. Interaction between herbal medicines and prescribed drugs: An updated systematic review. *Drugs,* 69(13), 1777-1798.
- Jepson, R.G., Kleijnen, J., Leng, G.C. 2000. Garlic for peripheral arterial occlusive disease. Update software, CD000095. Oxford: The Cochrane Library.
- Kaya, D., 2011. *Allium sativum* - Sarımsak, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). *FFD Monografları - Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-9755670737).
- Kimura, S., Tung, Y.C., Pan, M.H., Su, N.W., Lai, Y.J., Cheng, K.C. 2017. Black garlic: A critical review of its production, bioactivity, and application. *J. Food Drug Anal.* 25, 62-70. doi: 10.1016/j.jfda.2016.11.003.
- Lawson, L.D., Wang, Z.J. 2001. Low allicin release from garlic supplements: a major problem due to the sensitivities of alliinase activity. *J. Agric. Food Chem.* 49, 2592-2599.

- Lee, D.Y., Li, H., Lim, H.J., Lee, H.J., Jeon, R., Ryu, J.H. 2012. Anti-inflammatory activity of sulfur-containing compounds from garlic. *J. Med. Food.* 15, 992-999. doi: 10.1089/jmf.2012.2275.
- Lee, H.S., Lim, W.C., Lee, S.J., Lee, S.H., Lee, J.H., Cho, H.Y. 2016. Antiobesity effect of garlic extract fermented by *Lactobacillus plantarum* b12 in diet-induced obese mice. *J. Med. Food.* 19, 823-829. doi: 10.1089/jmf.2016.3674.
- Lin, J.H., Yamazaki, M. 2003. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 42, 59-98. doi: 10.2165/00003088-200342010-00003.
- Markowitz, J.S., DeVane, C.L., Chavin, K.D., Taylor, R.M., Ruan, Y., Donovan, J.L. 2003. Effects of garlic (*Allium sativum* L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 74(2),170-177.
- Marre, F., Sanderink, G.J., de Sousa, G., Gaillard, C., Martinet, M., Rahmani, R. 1996. Hepatic biotransformation of docetaxel (Taxotere) *in vitro*: involvement of the CYP3A subfamily in humans. *Cancer Res.* 56, 1296-1302.
- McCoubrie, M. 1996. Doctors as patients: lisinopril and garlic. *Br. J. Gen. Pract.* 46(403), 107.
- McFadden, R., Peterson, N. 2011. Interactions between drugs and four common medicinal herbs. *Nurs. Stand.* 25(19), 65-68.
- Mohammadi, A., Vafaei, S.A., Moradi, M.N., Ahmadi, M., Pourjafar, M., Oshaghi, E.A. 2015. Combination of ezetimibe and garlic reduces serum lipids and intestinal niemann-pick C1-like 1 expression more effectively in hypercholesterolemic mice. *Avicen. J. Medical Biochem.* 3(1), Article ID. 1-23205. doi:10.17795/ajmb-23205.
- Percival, S.S. 2016. Aged garlic extract modifies human immunity. *J. Nutr.* 146,433S-436S. doi: 10.3945/jn.115.210427.
- Piscitelli, S.C., Burstein, A.H., Welden, N., Gallicano, K.D., Falloon, J. 2002. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin. Infect. Dis.* 34, 234-238.
- Poonam, T., Prakash, G.P., Kumar, L.V. 2013. Influence of *Allium sativum* extract on the hypoglycemic activity of glibenclamide: an approach to possible herb-drug interaction. *Drug Metabol. Drug Interact.* 28(4), 225-230.
- Reddy, G.D., Reddy, A.G., Rao, G., Kumar, M.V. 2012. Pharmacokinetic interaction of garlic and atorvastatin in dyslipidemic rats. *Indian J. Pharmacol.* 44(2), 246-252.
- Schiff, P.L., Srinivasan, V.S., Giancaspro, G.I., Roll, D.B., Salguero, J., Sharaf, M.H.M. 2006. The Development of USP Botanical Dietary Supplement Monographs, 1995–2005. *J. Nat. Prod.* 69, 3, 464-472. doi: 10.1021/np0581061.
- Seçkiner, I., Bayrak, O., Can, M., Mungan, A.G., Mungan, N.A. 2014. Garlic supplemented diet attenuates gentamicin nephrotoxicity in rats. *Int. Braz. J. Urol.* 40, 562-567. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.04.17.
- Singh, V., Kumar, R. 2017. Study of phytochemical analysis and antioxidant activity of *Allium sativum* of Bundelkhand region. *Int. J. Life-Sci. Sci. Res.*, 3(6), 1451-1458.
- Szychowski, K.A., Rybczynska-Tkaczyk, K., Gawel-Beben, K., Swieca, M.,

Karas, M., Jakubczyk, A., Matysiak, M., Binduga, U.E., Gminski, J. 2018. Characterization of active compounds of different garlic (*Allium sativum* L.) cultivars. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 68, 73-81. doi: 10.1515/pjfns-2017-0005.

- Shang, A., Cao, S.Y., Xu, X.Y., Gan, R.Y., Tang, G.Y., Corke, H., Mavumengwana, V., Li, H.B. 2019. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods* 8(7), 246-276. doi: 10.3390/foods8070246.
- Vaes, L.P.J., Chyka P.A. 2000. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: Nature of the evidence. *Ann. Pharmacother.* 34, 1478-1482.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, 1999. Vol. 1, World Health Organization, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).
- Yun, H.M., Ban, J.O., Park, K.R., Lee, C.K., Jeong, H.S., Han, S.B., Hong, J.T. 2014. Potential therapeutic effects of functionally active compounds isolated from garlic. *Pharmacol. Ther.* 142, 183-195. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.005.

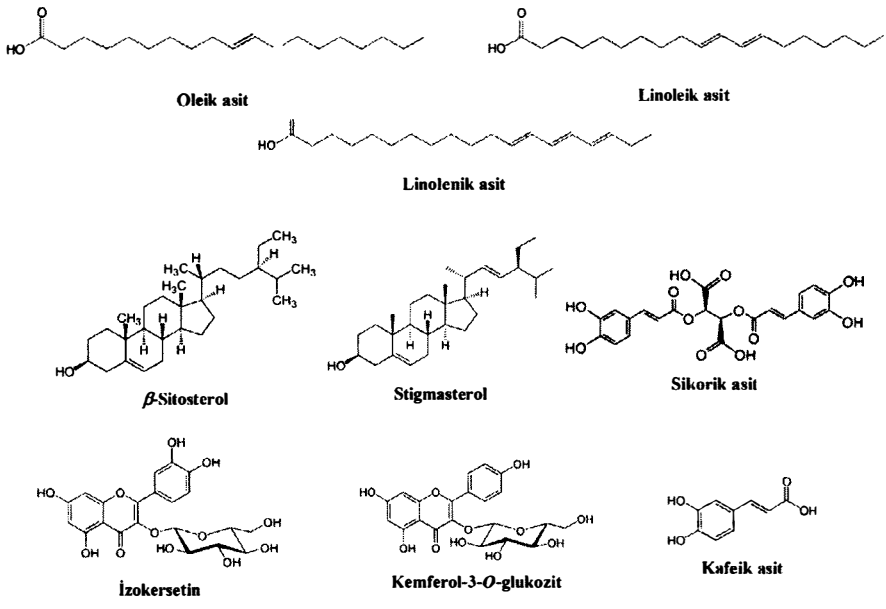
Saw Palmetto (Cüce Palmiye)

Serenoa repens (W. Bartam) Small

Cüce palmiye[6] (*Serenoa repens* (W. Bartam) Small; Saw palmetto), Arecaceae familyasına kayıtlı bir palmiye cinsidir. Yaygın olarak Kuzey Amerika'da (Teksas, Florida, Georgia ve Güney Carolina'nın güney bölgeleri) yetişir. Bitkinin meyveleri drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark*., 2022; Kartal, 2011; Tracy, 2007).

Bitkinin meyvelerinde ağırlıklı olarak serbest yağ asitleri (kaprik asit, kaproik asit, kaprilik asit, laurik asit, miristik, oleik asit, linoleik asit, linolenik asit, stearik asit ve palmitik asit) ve bunların etil esterleri (1-monolaurin, 1-monomiristin vd.) yer alır. Ayrıca steroller (*β*-sitosterol, *β*-sitosterol-3-*O*-glukozit, *β*-sitosterol-3-*O*-diglukozit, kampesterol ve stigmasterol vd.) ile bunların yağ asitleri ile oluşturdukları esterler, flavonoitler (izokersetin, kemferol-3-*O*-glukozit, roifolin vd.), galaktoz, arabinoz ve uronik asit içeren yüksek molekül ağırlıklı polisakkaritler, organik asitler (kafeik asit, klorojenik asit, sikorik asit, antranilik asit vd.), *β*-karoten, *a*- ve γ-tokoferol ile uçucu yağ bulunur (Adams *ve ark*., 2014; Kartal, 2011) (Şekil 1).

[6] *Serenoa repens* bitkisel ürün pazarlarında (dünyada ve ülkemizde) ve bilim dünyasında yaygın olarak 'Saw palmetto' adıyla bilinir. Bu nedenle metin başlığında da bu isim kullanılmıştır.



Şekil 1. Saw palmetto (Cüce palmiye) (*Serenoa repens* (W. Bartam) Small) meyvelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin meyveleri iyi huylu prostat büyümesinde (BPH: Benign prostatic hyperplasia) görülen idrar yapmada güçlük, idrar kaçırma, idrar başlamasında gecikme, zayıf idrar akışı, mesanede artık idrar kalması ve sık idrara çıkma gibi belirtilerin giderilmesinde etkilidir. Meyveler olduğu gibi kullanılmaz, dahilen meyve ekstrelerini taşıyan ilaç şekillerinden yararlanılır. Meyvelerin prostatı küçültücü etkisi yoktur (Demirezer *ve ark.*, 2022; ESCOP Monographs, 2003; Gordon *ve* Shaughnessy, 2003; Gruenwald *ve ark.*, 2000; Kartal, 2011; Latil *ve ark.*, 2015; Tracy, 2007; Vela-Navarrete *ve ark.*, 2018). Meyvelerin lipidosterolik ekstresinin BPH üzerinde etkili olduğu ve uzun yıllardır BPH tedavisinde kullanıldığı kayıtlıdır (Sirab *ve ark.*, 2013). Bu ekstre aynı zamanda saç dökülmesine karşı ve saçlı deriyi beslemek için haricen kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Kartal, 2011; Tracy, 2007).

Saw palmetto ürünlerinin kadınlarda yumurtalık büyümesini yavaşlatmak ve meme boyutunu büyütmek amacıyla da kullanıldığı kayıtlıdır (Sparreboom *ve ark.*, 2004). İddia edilen diğer kullanımlar arasında, libido ve sperm üretiminin artırılması ile hafif bir idrar söktürücü etki de

yer almaktadır (Sultan *ve ark.*, 2015). Meyvelerin lipidosterolik ekstresi saç dökülmesine karşı ve saçlı deriyi beslemek için haricen kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Kartal, 2011; Tracy, 2007).

Saw palmetto meyveleri dahilen kuru veya sıvı ekstre şeklinde ya da yumuşak ekstre formları halinde kullanılır. Müstahzarlar tek seferde veya ikiye bölünerek alınır (Demirezer *ve ark*, 2022; Kartal, 2011). Meyvelerin lipidosterolik ekstresi haricen saç dökülmesine karşı ve saçlı deriyi beslemek için kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Kartal, 2011; Tracy, 2007).

Uygun dozlarda hazırlanan ürünler dahilen kullanıldığında güvenli olarak kabul edilir. Etki 4-6 haftada görülür. Nadiren karın ağrısı, mide bulantısı, kusma gibi hafif mide-bağırsak şikayetleri ve ishale neden olabilir; baş ağrısı veya alerjik reaksiyonlar görülebilir. Hastaların, saw palmetto müstahzarlarını iyi huylu prostat büyümesinin tedavisi veya prostat kanserinden korunmak amacıyla kullanmadan önce ürolojik muayeneden geçmesi uygun olur. Meyvelerin *siklooksijenaz* ve *5-lipoksijenaz* enzimlerinin aktivitesini inhibe edici etkisi olduğundan, ağızdan kullanımlar sonrasında veya ameliyatlar sırasında platelet fonksiyonlarını bozarak ani kanamalara neden olabileceği de bildirilmiştir. İdrarda kan görülmesi, ateş, spazm, ağrılı idrar ya da idrar tutulması görülebilir. Hipertansiyon, halsizlik, hızlı kalp atımı (taşikardi) ve cinsel fonksiyonda azalma saw palmetto kullanımı ile bildirilen diğer yan etkilerdir. Meyveler 5α-*redüktaz* enziminin etkisini inhibe ederek hormonal aktivite gösterirler ve vücudun östrojen ile testosterona olan yanıtını etkileyebilirler. Bu nedenle meme ya da uterus kanseri gibi hormonal kökenli kanser hastalığı olan hastalar hekime danışmadan kullanmamalıdır (Agbabiaka *ve ark.*, 2009; Cheema *ve ark.*, 2001; Demirezer *ve ark.*, 2022; İstanbulluoğlu *ve* Çeliker, 2018; Kartal, 2011; Sultan *ve ark.*, 2015; Tracy, 2007; Valmiro *ve ark.*, 2021; Williamson *ve ark.*, 2009). Aktif bileşenlerinden β-sitosterol kolesterole benzer bir yapı gösterdiğinden, bu bileşiğin kandaki konsantrasyonunun artmasının, daha önce kalp krizi geçirmiş insanlarda kalp hastalıklarının şiddetlenmesine yol açabileceği belirtilmektedir (Aşcı *ve ark.*, 2007). Saw palmetto kullanımında bildirilen diğer yan etkiler arasında rabdomiyoliz ve pankreatit de yer almaktadır. Bu nedenle bu tip rahatsızlıkları olan kişiler saw palmetto ürünlerini kullanmamalıdır (Adams *ve ark.*, 2014).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Saw palmetto meyvelerinin ağızdan alım sonrasında vücuttaki farmakokinetik verileri üzerinde yapılmış yeterli çalışma yoktur. Saw palmetto bileşenlerinin absorpsiyonu ile ilgili olarak 12 sağlıklı genç erkek ile yapılan bir çalışmada, deneklere 320 mg'lık oral tek doz ekstre verilmesinden sonra ana metabolitin doruk plazma konsantrasyonuna (C_{maks}: 2,6 µg/mL) 1,5 saat sonra ulaştığı belirlenmiş ve bu ana metabolitin yarı ömrü 1,9 saat olarak ölçülmüştür. 640 mg dozda saw palmetto ekstresi ile yapılan başka bir rektal uygulamada ise ana metabolitin doruk plazma ilaç konsantrasyonu (C_{maks}: 2,6 µg/mL) uygulamadan 3 saat sonra oluşmuştur. Bu uygulamada saw palmetto ekstresi tarafından üretilen ana metabolitin plazma seviyesi, uygulamadan 8 saat sonrasına kadar saptanabilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda ise meyve ekstrelerindeki ana metabolitlerin prostat bezi dokusundaki konsantrasyonlarının diğer genitoüriner dokulardaki ve karaciğerdeki konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum metabolitlerin prostat dokusuna seçici bir dağılım gösterdiğini işaret etmiştir (Tracy, 2007).

Bitkisel ürün pazarlarında bulunan saw palmetto müstahzarlarının çoğunun taşıdıkları ana bileşenlerin oranlarının birbirlerinden çok farklı olduğu ve standardize saw palmetto formülasyonlarının da hangi madde üzerinden ve % kaç oranında standardize edildiğinin belli olmadığı görülmektedir (Krochmal *ve ark.*, 2004). Bu durum, doğal olarak ürünlerin bileşiminde yer alan etken maddelerin farmakokinetiğini ve biyoyararlanımlarını etkileyerek farmakokinetik parametreler arasında farklılıklar oluşmasına da yol açmaktadır.

Saw palmetto ürünlerinin ilaçlarla etkileşimlerinin mekanizmaları da çok fazla çalışılmamıştır. Müstahzarlar, *siklooksijenaz* ve *5-lipoksijenaz* enzimlerinin aktivitesini inhibe ederek platelet fonksiyonlarının bozulmasına ve kanamalara neden olabilirler. Bu durum, antikoagülan ve antiplatelet ilaç kullanan kişilerde ilaçla birlikte saw palmetto ürünü de kullandıklarında ciddi bir sorun yaratabilir. Öte yandan meyveler *5α-redüktaz* enzimini inhibe ederek antiandrojenik ve antiöstrojenik aktivite gösterdiklerinden, östrojen reseptörlerine bağlanarak hormon içeren preparatların etkilerini azaltıp hormon tedavilerinde başarısızlığa neden olabilir ve doğum kontrol ilaçlarının etkilerini azaltarak istenmeyen gebeliklere yol açabilirler (Valmiro *ve ark.*, 2021). Saw palmettonun

prostat spesifik antijen (PSA) seviyelerini düşürerek prostat kanserini maskeleyebileceğine dair bazı endişeler olmuştur. Ancak 1000'den fazla hastayı içeren çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmada, hastalara günde 2x320 mg dozda verilen saw palmetto ekstresi taşıyan bir müstahzar ile PSA seviyeleri üzerinde bu etki gözlenmemiş; aynı çalışmada karşılaştırma için kullanılan finasterid, PSA düzeylerini %41 oranında azaltmıştır (Carraro *ve ark.*, 1996).

Saw palmetto ekstresi taşıyan bir müstahzar (160 mg meyve özü; %85-95 yağ asitleri ve steroller içeren müstahzar) ile yapılan çalışmada, ekstrenin sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2D6, CYP2C9 ve CYP3A4'ü *in vitro* olarak inhibe ettiği bulunmuştur (Yale *ve* Glurich, 2005). Buna karşılık, saw palmetto meyve ekstresi taşıyan müstahzarlar ve CYP izoenzimlerinin substratları olan ilaçlar [(kafein; CYP1A2 substratı), (klorzoksazon; CYP1E2 substratı), (debrizokin ve dekstrometorfan; CYP2D6 substratı) ve (alprazolam; CYP3A4 substratı)] ile hastalar üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda alınan sonuçlar, bitkinin CYP450 izoenzimleri üzerindeki *in vivo* etkilerinin çok sınırlı olduğunu ve bu etkilerin klinik açıdan anlamlı olmayacağını işaret etmiştir (Asher *ve ark.*, 2017; Gurley *ve ark.*, 2004; Hussain, 2011; Izzo, 2012; Markowitz *ve ark.*, 2003; Nowack, 2008; Shi *ve* Klotz, 2012; Williamson *ve ark.*, 2009).

Saw palmetto meyvelerinin *in vitro* olarak UGT1A1 (Mohamed *ve ark.*, 2010), UGT1A6 (Mohamed *ve* Frye, 2011) enzimlerini zayıf bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiş; bu nedenle UGT enzimleri üzerinden glukuronidasyona uğrayarak metabolize olan ilaçlar ile etkileşim gösterebileceği değerlendirilmiştir. Ancak bugüne kadar bu konuda yapılmış *in vivo* veya klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

Saw palmetto ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Saw palmetto (Cüce palmiye) (*Serenoa repens* (W. Bartam) Small) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/Ksantin Türevleri)			
Kafein	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2004
Kas Gevşetici İlaçlar (Santral Etkili Kas Gevşeticiler)			
Klorzoksazon	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2004
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Markowitz *ve ark.*, 2003
Öksürük İlaçları			
Dekstrometorfan	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Markowitz *ve ark.*, 2003

Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	Belirtilmemiş (Vaka raporları)	INR değerinde artış (Hastalar cüce palmiye meyvesi, kabak çekirdeği, E vitamini taşıyan bir bitkisel ürün kullanmış) (Bu artışın, üründeki E vitamininin K vitamininin etkisini artırmasından kaynaklanabileceği öngörülmüş)	Yue *ve* Jansson, 2001
	Siklooksijenaz enzimi ve araşidonik asit yolağında aktivite azalması	Kanama riskinde artış	Leite *ve ark.*, 2021
	Sinerjistik etkileşim	Kanama riskinde artış	Sharma *ve ark.*, 2020
	Belirtilmemiş	İlacın antikoagülan etkileri artabilir	Spitieri Staines, 2011
Tansiyon İlaçları (Antihipertansif İlaçlar/Yüksek Tansiyon İlaçları)			
Debrizokin	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2004
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatifler)			
Midazolam (oral)	İlacın kandaki düzeyi değişmez (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	-	Gurley *ve ark.*, 2004

Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Östrojen Hormonu İlaçları)			
Hormon ilaçları (İlaç adı belirtilmemiş)	Belirtilmemiş	İlacın etkisinde azalma	Boullata, 2005
	Antagonistik etkileşim (İlaç ve saw palmetto bileşenleri östrojen reseptörüne bağlanma noktası için yarışır)	İlacın etkisinde azalma ve tedavide başarısızlık	Adams *ve ark.*, 2014; Valmiro *ve ark.*, 2021
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Sistemik Hormonal Gebeliği Önleyici İlaçlar)			
Estradiol içeren ilaçlar (İlaç adı belirtilmemiş)	Antagonistik etkileşim (İlaç ve saw palmetto bileşenleri östrojen reseptörüne bağlanma noktası için yarışır)	İlacın etkisinde azalma ve istenmeyen gebelik	Adams *ve ark.*, 2014; Valmiro *ve ark.*, 2021

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Kandaki düzeyi değişmeyen ve saw palmetto ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

SONUÇ

Saw palmetto (Cüce palmiye), iyi huylu prostat büyümesinde (BPH) görülen sorunların giderilmesine yardımcı olmak üzere yararlanılan bir bitkidir. Meyve ekstrelerinden hazırlanan ilaç şekillerinin yan etkileri genel olarak hafiftir. Bununla birlikte meyve ekstresi taşıyan preparatların tek başına kullanıldıkları bazı vakalarda kanamaya neden oldukları; bazı vakalarda da hipertansiyon, halsizlik, hızlı kalp atımı (taşikardi) ve cinsel fonksiyonda azalma gibi yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir.

Saw palmetto meyve ekstrelerinin iyi huylu prostat büyümesine bağlı belirtileri iyileştirmede etkili olduğu ve bu etkinin BPH'li erkeklerde semptomları iyileştirmede kullanılan finasterid etkin maddesini içeren

ilaçlarla eşdeğer düzeyde olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber bazı geniş çaplı kaynak taramaları sonrasında bu etkinliğin çok desteklenmediği ve çalışılan ilaç şekillerinin standart dozda veya daha yüksek dozlarda iyi huylu prostat hiperplazisinin semptomlarını iyileştirmede, plaseboya göre yararının çok yüksek olmadığı ve/veya nesnel ölçümlerde başarısız oldukları da belirtilmiştir (Bent *ve ark.*, 2006; Tacklind *ve ark.*, 2012). Bu sonuçlar şaşırtıcı olmakla birlikte literatürdeki veriler incelendiğinde, ticari saw palmetto müstahzarlarının çoğunun birbirlerinden farklı bileşenler içerdikleri görülmektedir. Tiramin, adrenaline benzer yapı gösteren ve prostat dokularında kasılmalara neden olan bir maddedir. Meyvelerin etanollü ekstrelerinde belirlenen bu maddenin bazı saw palmetto müstahzarlarının bileşiminde yer aldığı görülmektedir (Chua *ve ark.*, 2011). Dolayısı ile bu maddeyi taşıyan müstahzarlar ile yapılan klinik denemelerde başarısızlık görülebilir (Meyvelerin lipidosterolik ekstreleri tiramin içermediğinden BPH tedavisinde bu ekstrelerden hazırlanan müstahzarların kullanılması yerinde olacaktır). Randomize kontrollü klinik çalışmalarda kullanılan ürünlerin kalitesi ile bu ürünler üzerinde yapılan kanıta dayalı araştırmaların doğruluğu arasında doğrudan bir ilişki olduğu şüphesizdir. Dolayısı ile içeriği tam standardize edilmemiş müstahzarlar ile alınmış klinik sonuçların sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Saw palmetto meyve ekstrelerini taşıyan müstahzarlar üzerinde özellikle *alfa*-2-reseptör antagonistleri ile yapılacak daha ileri karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olmasına rağmen, mevcut veriler BPH tedavisinde saw palmettonun *alfa* -1-reseptör antagonistlerine ve finasteride faydalı bir alternatif olduğuna işaret etmektedir.

Saw palmetto meyvelerinin farmakokinetik değerleri üzerinde çok fazla araştırmanın yapılmamış olmasının yanında ilaçlar ile etkileşimleri konusunda da çok fazla verinin bulunmaması, saw palmetto ürünlerinin ilaçlarla birlikte kullanabilmeleri konusunun sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bazı klinik çalışmalar, saw palmetto ekstrelerinin CYP izoenzimlerinden CYP1A2, 1E2, 2D6 ve 3A4 üzerinde sınırlı etkilerinin olduğunu işaret etmekle birlikte, CYP2C9 aktivitesini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek üzere yapılmış *in vivo* çalışma bulunmamaktadır. Bu konu klinik açıdan önemlidir. Çünkü varfarin, fenitoin, losartan, amitriptilin gibi bazı önemli ve sık kullanılan ilaçlar CYP2C9 izoenzimi tarafından metabolize edilirler. Bu

nedenle bu potansiyel etkileşimi değerlendirmek için klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bazı çalışmalarda saw palmetto ürünlerinin UGT1A1 ve UGT1A6 enzimlerini inhibe edici özellikleri olduğu görüldüğünden, vücutta bu enzimler aracılığı ile metabolize olan ilaçlar için muhtemel etkileşimlerin görülmesi olasılığı mevcuttur. Ancak bu konunun da klinik açıdan iyi planlanmış çalışmalarla incelenmesine gerek vardır.

Hastaların saw palmetto müstahzarlarını iyi huylu prostat büyümesinin tedavisine destek olmak veya prostat kanserinden korunmak amacıyla kullanmadan önce ürolojik kontrolden geçerek bu konuda kesin bir teşhise sahip olmaları gereklidir. Meyvelerin *siklooksijenaz* ve *5-lipoksijenaz* enzimlerini inhibe edici etkileri olduğundan, saw palmetto müstahzarlarının pıhtılaşmayı yavaşlatan ilaçlar (aspirin, klopidogrel, diklofenak, ibuprofen, naproksen, enoksaparin, heparin, varfarin vd.) ve benzer etki gösteren bitkisel tıbbi ürünlerle (sarımsak, ginkgo, ginseng vd.) birlikte kullanılmaması önerilmektedir (Adams *ve ark.*, 2014). Saw palmettonun östrojen reseptörlerine bağlanma özelliği yüksek olduğundan, hormon tedavisi gören veya estradiol içeren doğum kontrol hapı alan kadınların da eş zamanlı saw palmetto ürünü kullanmamaları gerekir.

Saw palmetto ürünleri ile ilaçlar arasındaki etkileşimler konusunda sağlık uzmanları da dikkatli olmalı ve hastalarını bu konuda uyararak klinik açıdan özenle izlemelidirler.

Kaynaklar

- Adams, J.D., Lien, E.J., Wang, X. 2014. Saw palmetto, *Serenoa repens*, in the treatment of benign prostatic hyperplasia, mechanisms of action and reasons for its use. *Pharm. Pharmacol. Int.* 1(1), 7-10. doi: 10.15406/ppij.2014.01.00007.
- Agbabiaka, T.B., Pittler, M.H., Wider, B., Ernst E. 2009. *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 32, 637-647.
- Asher, G.N., Corbett, A.H., Hawke, R.L. 2017. Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am. Fam. Physician,* 96(2),101-107.
- Aşçı, A., Baydar, T., Sahin, G. 2007. Yaşlılarda herbal preparat kullanımının ve ilaç etkileşmelerinin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi, *Türk Geriatri Derg.* 10(4), 203-214.
- Bent, S., Kane, C., Shinohara, K., Neuhaus, J., Hudes, E.S., Goldberg, H., Avins, A.L. 2006. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 354, 557-566.
- Boullata, J. 2005. Natural health product interactions with medication. *Nutr. Clin. Pract.* 20, 33-51.

- Carraro, J.-C., Raynaud, J.-P., Koch, G., Chisholm, G.D., Di Silverio, F., Teillac, P., Da Silva, F.C., Cuquil, J., Chopin, D.K., Hamdy, F.C., Hanus, M., Hauri, D., Kalinteris, A., Marencak, J., Perier, A., Perrin, P. 1996. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *The Prostate,* 29, 231-240.
- Cheema, P., El-Mefty, O., Jazieh, A.R. 2001. Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of saw palmetto herb: a case report and review of literature. *J. Intern. Med.* 250, 167-169.
- Chua, T., Simpson, J.S., Ventura, S. 2011 Ethanol extracts of saw palmetto contain the indirectly acting sympathomimetic: Tyramine. *The Prostate,* 71, 71-80.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY. (ISBN: 978-3131294210).
- Gordon, A.E., Shaughnessy, A.E. 2003. Saw palmetto for prostate disorders. *Am. Fam. Physician,* 67, 1281-1283.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. (Eds.). 2000. *PDR for Herbal Medicines*, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-56363-361-2).
- Gurley, B.J., Gardner, S.F., Hubbard, M.A. Williams, K., Brooks, G., Carrier, J., Edwards, D.J., Shah, A., Khan, I.A., 2004. *In vivo* assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76, 428-440.
- Hussain, S. 2011. Patient counseiling about herbal-drug interactions, *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 8(S), 152-163.
- Izzo, A.A. 2012. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med. Princ. Prac.* 21, 404-428.
- İstanbulluoğlu, S., Çeliker, A. 2018. İlaç-bitkisel ürün etkileşmesinin önlenmesinde eczacının rolü. *FABAD J. Pharm. Sci.* 43(3), 291-305.
- Kartal, M. 2011. *Serenoa repens*, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler) *FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler*, MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-5670-73-7).
- Krochmal, R., Hardy, M., Bowerman, S., Lu, Q.-Y., Wang, H.J., Elashof, R.M., Heber, D. 2004. Phytochemical assays of commercial botanical dietary supplements. *Evid. Based Complementary Altern. Med.* 1, 305-313.
- Latil, A., Pétrissans, M.-T., Rouquet, J., Robert, G., de la Taille, A. 2015. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *The Prostate,* 75, 1857-1867.
- Leite, P.M., Martins, M.A.P., das Graças C.M., Castilho, R.O. 2021. Mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy:

An updated review. *Biomed. Pharmacother.* 143, 112103. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112103.

- Markowitz, J.S., Donovan, J.L., DeVane, C.L., Taylor, R.M., Ruan, Y., Wang, J.-S., Chavin, K.D. 2003. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 74, 536-542.
- Mohamed, M.-E.F., Frye, R.F. 2011. Inhibitory effects of commonly used herbal extracts on UDP- glucuronosyltransferase 1A4, 1A6, and 1A9 enzyme activities. *Drug Metab. Dispos.* 39, 1522-1528.
- Mohamed, M.-E.F., Tseng, T., Frye, R.F. 2010. Inhibitory effects of commonly used herbal extracts on UGT1A1 enzyme activity. *Xenobiotica*, 40(10), 663-669.
- Nowack, R. 2008. Cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb–drug interactions in renal transplant patients: Grapefruit juice, St John's wort – and beyond! *Nephrology*, 13, 337-347.
- Sharma, A.K., Kapoor, V.K., Kaur, G. 2020. Herb-drug interactions: a mechanistic approach. *Drug Chem. Toxicol.* 45, 594-603. doi: 10.1080/01480545.2020.1738454.
- Shi, S., Klotz, U. 2012. Drug interactions with herbal medicines. *Clin. Pharmacokinet.* 51(2), 77-104.
- Sirab, N., Roberty, G., Fasolo, V., Descazeaud, A., Vacherot, F., de la Taille, A., Terry, S. 2013. Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* modulates the expression of inflammation related-genes in benign prostatic hyperplasia epithelial and stromal cells. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 14301-14320. doi: 10.3390/ijms140714301.
- Sparreboom, A., Cox, M.C., Acharya, M.R., Figg, W.D. 2004. Herbal remedies in the United States: Potential adverse interactions with anticancer agents. *J. Clin. Oncol.* 22(12), 2489-2503.
- Spitieri Staines, S. 2011. Herbal medicines: adverse effects and drug-herb interactions. *J. Malta Coll. Pharm.* 17, 38-42.
- Sultan, S., Viqar, M., Ali, R., Tajik, A.J., Jahangir, A. 2015. Essentials of herb-drug interactions in the elderly with cardiovascular disease. *J. Patient Cent. Res. Rev.* 2(4), 174-191.
- Tacklind, J., Macdonald, R., Rutks, I., Stanke, J.U., Wilt, T.J. 2012. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD001423.
- Tracy, T.S. 2007. Saw palmetto, in: Tracy, T.S., Kingston, R.L. (Eds.), *Herbal Products: Toxicology and Clinical Pharmacology*, Second Edition. Humana Press Inc., Totowa, NJ. (ISBN: 978-1-588293138).
- Valmiro, D.J., Pinto L.M., Barbosa, L.N., de Araujo, L.B.C. 2021. Drug interactions between herbal medicines and oral contraceptives. *Res. Soc. Develop.* 10(13), Article ID. e372101321331. doi: 10.33448/rsd-v10i13.21331.
- Vela-Navarrete, R., Alcaraz, A, Rodríquez-Antolín, A., López, B.M., Fernández-Gómez, J.M., Angulo, J.C., Díaz, D.C., Romero-Otero, J., Brenes, F.J., Carballido, J., García, J.M., Ledesma, A.F.-P., Olmos, J.M.C., Dalmau, J.M., Cachinero, I.S., Herdman, M., Ficarra, V. 2018. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary

tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int.* 122, 1049-1065.

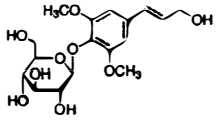
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- Yale, S.H., Glurich, I. 2005. Analysis of the inhibitory potential of *Ginkgo biloba*, *Echinacea purpurea*, and *Serenoa repens* on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9. *J. Altern. Complement. Med.* 11, 433-439.
- Yue, Q.-Y., Jansson, K. 2001. Herbal drug Curbicin and anticoagulant effect with and without warfarin: possibly related to the vitamin E component. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 838.

Sibirya Ginsengi

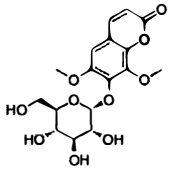
Eleutherococcus senticosus Maxim.

Sibirya ginsengi (*Eleutherococcus senticosus* Maxim.), Araliaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Güneydoğu Asya'da, Çin'in kuzeyinde, Kore ve Japonya ile Rusya'nın güneydoğusunda orman altında yetişir. Türkiye'de yetişmez. Bitkinin kök ve rizomları drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Koca-Çalışkan, 2017).

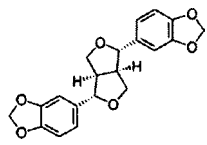
Sibirya ginsengi bitkisinin kökünde başlıca steroller (eleuterozit A, daukosterol ve *beta*-sitosterol), kumarin (eleuterozit B1-izofraksidin), lignan [(eleuterozit B (siringin), E (siringorezinol-di-*O*-glukozit, eleuterozit B4 (sesamin), eleuterozit E1 (siringorezinol-β-D-glukozit)] ve triterpenik asit (eleuterozit I, K, L, M) yapısında bileşikler yer alır. Farmakolojik aktiviteden sorumlu bileşikler eleuterozit B ve E'dir. Köklerde ayrıca fenilpropanoitler (kafeik asit türevleri, klorojenik asit ve koniferil aldehit türevleri) ile flavonoitler (kersetin, kersitrin, rutin) de yer alır (Chen *ve ark.*, 2002; Hibasami *ve ark.*, 2000; Jin *ve ark.*, 2020; Koca-Çalışkan, 2017; Lee *ve ark.*, 2004; Nishibe *ve ark.*, 1990; Załuski *ve ark.*, 2018) (Şekil 1).



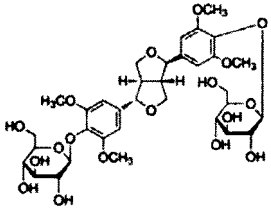
Eleuterozit B (Siringin)



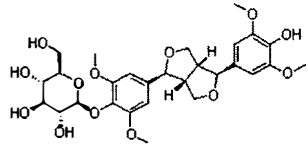
Eleuterozit B1 (İzofraksidin)



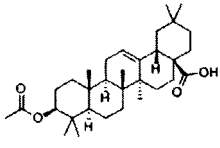
Eleuterozit B4 (Sesamin)



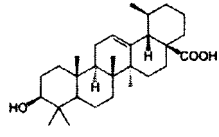
Eleuterozit E (Siringorezinol-di-*O*-glukozit)



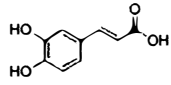
Eleuterozit E1 (Siringarezinol-β-D-glukozit)



Oleanolik asit



Ursolik asit



Kafeik asit

Şekil 1. Sibirya ginsengi (*Eleutherococcus senticosus* Maxim.) kökünde bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin kökü adaptojenik (direnç artırıcı), immün sistemi modüle edici ve tonik etkilidir (Mills *ve* Bone, 2005). Halsizlik ve aşırı yorgunluk hallerinde, mental ve fiziksel kapasitenin artırılmasında, dikkat kaybında ve nekahat döneminin hızlandırılması durumlarında koruyucu ve canlandırıcı (tonik) olarak kullanılır (Davydov *ve* Krikorian, 2000; Demirezer *ve ark.*, 2022).

Sibirya ginsengi kök ve rizomlarından hazırlanan çayı (infüzyon), kuru ekstre taşıyan katı veya sıvı ilaç şekilleri, sıvı ekstreleri ve tentür halinde hazırlanan müstahzarları yukarıda belirtilen tıbbi amaçlar için dahilen kullanılır. Sibirya ginsenginin kök ve rizomlarından beklenen etkilerin görülebilmesi için 4 hafta kullanılması gerekir. Droğun ve preparatlarının tedavi edici dozlarda uygun şekilde kullanılması halinde herhangi bir sağlık sorunu veya yan etki bildirilmemiştir. Ancak bazı yüksek tansiyon hastalarında Sibirya ginsengi kullanımı sonrasında tan-

siyonun yükseldiğine dair kayıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle 180/90 mm Hg değerlerinden daha yüksek kan basıncı olan hastalar tarafından Sibirya ginsengi preparatları kullanılmamalıdır. Sibirya ginsengi preparatlarının kullanımı süresince kafein içeren ürünlerin (çay, kahve) sık tüketilmesi durumunda yüksek tansiyon riski bulunmaktadır. Araliaceae familyası bitkilerine karşı alerjisi olan kişiler de kullanmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Koca-Çalışkan, 2017).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Sibirya ginsenginin sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2E1'i etkilemediği belirtilmiştir (Donovan *ve ark.*, 2003).

Sibirya ginsengi, Çin ginsengi (*Panax ginseng*) veya Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius*) ile benzer etkiler ortaya koyan bir bitki olarak görünse de kimyasal yapısında farklı biyoaktif bileşenlere sahiptir. Bitkinin ana bileşenlerinden eleuterozit B ve E'nin CYP3A4 ve CYP2D6 üzerinde herhangi bir etkisi bulunmazken; CYP2C9 ve CYP2E1 üzerinde düşük bir inhibisyon gösterdikleri bulunmuştur (Guo *ve ark.*, 2014). 12 sağlıklı denekte yapılan bir çalışmada, deneklere 15 gün boyunca günde iki kez 485 mg dozda verilen Sibirya ginsenginin 14'üncü günde sabah dozuyla birlikte verilen 2 mg'lık tek doz alprazolamın farmakokinetiğini klinik açıdan anlamlı bir şekilde etkilemediği bulunmuştur. Diğer taraftan 12 sağlıklı denekte yapılan bir araştırmada, 14 gün boyunca günde iki kez 485 mg Sibirya ginsengi verilmesinin 30 mg'lık tek doz dekstrometorfanın metabolizmasını anlamlı ölçüde etkilemediği tespit edilmiştir (Donovan *ve ark.*, 2003).

Uzun yıllardır digoksin alan 74 yaşında bir erkek hastanın, rutin kontrolü sırasında digoksin seviyelerinin 5,2 nanogram/mL olduğu (normal düzey= 0,9-2,2 nanogram/mL) bulunmuş ancak bu durumda herhangi bir toksisite, bradikardi veya EKG değişikliği görülmemiştir. Digoksin kesildiğinde de digoksin seviyesinin yüksek kaldığı gözlenmiştir. Hastanın bu süreçte eşzamanlı olarak Sibirya ginsengi kapsüllerini de aldığı tespit edilmiş ve Sibirya ginsengi kesildiğinde digoksin seviyelerinin normal aralığa geri döndüğü gözlenmiştir (Fugh-Berman ve Ernst, 2001; McRae, 1996). Bazı Sibirya ginsengi ürünleri digoksin laboratuvar testlerinde digoksin benzeri immünoreaktivite göstererek yanlış sonuca neden olabilir (Dasgupta *ve ark.*, 2003).

Kanıtlar sınırlı olsa da Sibirya ginsenginin psikoaktif etkilerini yaratan bileşikleri MAO inhibitörleri ile etkileşerek ciddi yan etkilere neden olabilir (Williamson *ve ark.*, 2009).

Sibirya ginsengi kan glukoz seviyelerini hafif bir şekilde düşürür ve bu nedenle geleneksel oral antidiyabetiklerin kan glukoz düşürücü etkilerini güçlendirebilir. Bu varsayım herhangi bir klinik çalışma ile kanıtlanmamış olmakla birlikte şeker hastaları bu bitkiyi (veya preparatlarını) kullanırken şeker seviyelerini sık sık kontrol ettirmelidir (Williamson *ve ark.*, 2009).

Sibirya ginsengi, özellikle aspirin, varfarin veya klopidogrel gibi kan sulandırıcı ilaçlarla birlikte kullanıldığında kanama riskini artırabilir (mountsinai.org; Posadzki, 2013; Yaheya *ve* Ismail, 2009).

Sibirya ginsengi, vücuda enerji verici ve hafıza güçlendirici olarak kullanılır. İmmunmodülatör (bağışıklık düzenleyici) etkisi de bulunduğundan immunsupresör (bağışıklık baskılayıcı) etkili ilaçlarla eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Fasinu *ve ark.* 2012; Szolomicki *ve ark.*, 2000).

SONUÇ

Sibirya ginsenginin bağışıklık baskılayıcı (immunsupresan), kan şekeri düşürücü ve kan sulandırıcı ilaçlarla eşzamanlı kullanılması sakıncalı olabilir. Bunun dışında bugüne kadar ilaçlarla belirgin bir etkileşimi tespit edilmemiştir. Ancak bu durum herhangi bir etkileşimin olmayacağı anlamına gelmemelidir. Bitki ve ilaç eşzamanlı kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

- Berman, A.F. 2000. Herb–drug interactions. *Lancet,* 355, 134-138. doi: 10.1016/S0140-6736(99)06457-0.
- Chen, M., Song, F., Guo, M. 2002. Analysis of flavonoid constituents from leaves of *Acanthopanax senticosus* harms by electrospray tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 16, 4, 264-271.
- Dasgupta, A., Wu, S., Actor, J., Olsen, M., Wells, A., Datta, P. 2003. Effect of Asian and Siberian ginseng on serum digoxin measurement by five digoxin immunoassays. Significant variation in digoxin-like immunoreactivity among commercial ginsengs. *Am. J. Clin. Pathol.* 119, 298-303.
- Davydov, M., Krikorian, A.D. 2000. *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. *J. Ethnoph*armacol. 72, 3, 345-393.

- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Donovan, J.L., DeVane, C.L., Chavin, K.D., Taylor, R.M., Markowitz, J.S. 2003. Siberian ginseng (*Eleutheroccus* [sic] *senticosus*) effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers. *Drug Metab. Dispos.* 31, 519-522.
- Fasinu, P.S., Patrick J. Bouic, P.J., Rosenkranz, B. 2012. An overview of the evidence and mechanisms of herb–drug interactions. *Front. Pharmacol.* 3-19.
- Fugh-Berman, A., Ernst, E. 2001. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 5, 587-595. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01469.x. Erratum in: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002, 53(4), 449.
- Guo S, Liu Y, Lin Z, Tai S, Yin S, Liu G. 2014. Effects of Eleutheroside B and Eleutheroside E on activity of cytochrome P450 in rat liver microsomes. *BMC Complement. Altern. Med.* 14(1), Article ID. 1. doi: 10.1186/1472-6882-14-1.
- Hibasami, H., Fujikawa, T., Takeda, H. 2000. Induction of apoptosis by *Acanthopanax senticosus* HARMS and its component, sesamin in human stomach cancer KATO III cells. *Oncol. Rep.* 7(6), 1213-1216.
- Koca-Çalışkan, U. 2017. *Eleutherococcus senticosus* – Sibirya ginsengi, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler) *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri,* 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Jin, L., Schmiech, M., El Gaafary, M., Zhang, X., Syrovets, T., Simmet T. 2020. A comparative study on root and bark extracts of *Eleutherococcus senticosus* and their effects on human macrophages. *Phytomed.* 68, Article ID. 153181.
- Lee, S., Son, D., Ryu, J. 2004. Anti-oxidant activities of *Acanthopanax senticosus* stems and their lignan components, *Arch. Pharm. Res.* 27(1), 106-110.
- McRae, S. 1996. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *Can. Med. Assoc. J.* 155, 293-295.
- Mills, S., Bone, K. 2005. *The Essential Guide to Herbal Safety*, St. Louis, MO: Elsevier Churchill Livingstone. (ISBN: 978-044-307-1713).
- mountsinai.org/health-library/herb/siberian-ginseng
- Nishibe, S., Kinoshita, H., Takeda, H. 1990. Phenolic compounds from stem bark of *Acanthopanax senticosus* and their pharmacological effect in chronic swimming stressed rats, *Chem. Pharm. Bull.* 38(6), 1763-1765.
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. 2013. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 295-307.
- Szolomicki, S., Samochowiec, L., Wójcicki, J., Drozdzik, M. 2000. The influence of active components of *Eleutherococcus senticosus* on cellular defence and physical fitness in man. *Phytother. Res.* 14, 30-35.
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press*, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- Yaheya, M., Ismail, M. 2009. Herb-Ddug interactions and patient counseling.

Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 1(1), 151-161.

- Załuski, D., Kuźniewski, R., Janeczko, Z. 2018. HPTLC-profiling of eleutherosides, mechanism of antioxidative action of eleutheroside E1, the PAMPA test with LC/MS detection and the structure–activity relationship. *Saudi J. Biol. Sci.* 25, 3, 520-528.

Sinameki

Senna alexandrina Mill.-

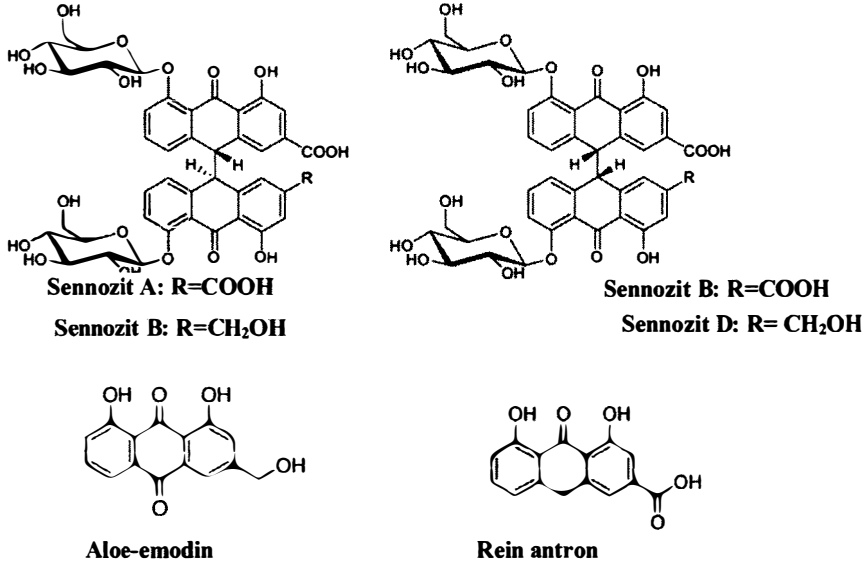
Sinameki bitkisi, önceki yıllarda *Cassia* cinsine kayıtlı iki tür [*Cassia senna* L. (=*Cassia acutifolia* Del.) ve *C. angustifolia* Vahl.] olarak tanımlanmıştır. Bugün ise *Senna* cinsine dahil edilerek *Senna alexandrina* Mill. adıyla kayıt altına alınmıştır. Bu nedenle önceki yıllarda kullanılan *Cassia senna* L. (=*C. acutifolia* Del.) ve *C. angustifolia* Vahl. isimleri artık sinonim (*bitkinin diğer isimleri*) olarak kabul edilmektedir (worldfloraonline.org).

Sinameki (*Senna alexandrina* Mill.; Senna), Fabaceae (Leguminose) familyasına kayıtlı, tropikal Afrika'ya özgü tıbbi bir bitkidir. Bulunduğu bölgeden adlarını alan Alexandrian ve Tinnevelly senna bitkileri çöl kökenlidir (Bruneton, 1995). Alexandrian senna Mısır, Fas, Moritanya, Mali ve Sudan dahil olmak üzere Afrika'nın yarı çöl bölgelerinde yabani olarak yetişen, kuzey ve kuzeydoğu Afrika'ya özgü bir bitkidir. Sudan, Güney Çin ve Hindistan'daki Nil vadisinde de yetiştirilmektedir. Tinnevelly senna ise daha çok Güney Hindistan ve Kuzeydoğu Afrika'ya özgü bir bitki olup, Güney Arabistan'da, Mozambik'ten Somali ve Asya'ya kadar uzanan bölgede ve Doğu Afrika kıyılarında yabani olarak yetişir. Günümüzde Güney ve Kuzeybatı Hindistan'da ve Pakistan'da büyük ölçekte kültürü yapılmaktadır (Bruneton, 1995; Iwu, 1990; Leung *ve* Foster, 1996; Wichtl *ve* Bisset, 1994). Bitkisel drog ticaretinde Tinnevelly senna esas olarak Hindistan'dan, Alexandrian senna ise Mısır ve Sudan'dan temin edilir (BHP, 1996; Wichtl ve Bisset, 1994). Bitkinin II. Dünya savaşı sonrası ABD. Kaliforniya'da kültürü de yapılmıştır. Bitki, sıcaklığı 10°C altına düşmeyen bölgelerde yetişebilmektedir.

Senna, yüzyıllardır Batı ve Doğu tıp sistemlerinde müshil olarak yararlanılan, günümüzde de aynı amaçla yaygın bir şekilde kullanılan laksatif etkili (bağırsak hareketlerini artırıcı, kabızlığı giderici) bir bitkidir. Bitkinin genellikle yaprakları çay olarak tüketilir veya toz halinde yutulur (Bradley, 1992; Demirezer, 2021; Der Marderosian, 1999; Leung *ve*

Foster, 1996). Bazı yörelerde meyveleri de aynı amaçla kullanılmaktadır (Williamson *ve ark.* 2009). Sinameki, batı tıbbındaki yaygın kullanımının yanı sıra, geleneksel Çin ve Hint Ayurvedik tıbbı ile ve Unani tıbbında da kullanılan önemli bir bitkidir (IP, 1996; Kapoor, 1990; Karnick, 1994; Tu, 1992).

Sinameki droglarının ana bileşenleri antrakinon türevi glikozitlerdir. Yapraklarda başlıca diantronlar (sennozit A, B, C ve D, palmidin A), rein antron ve aloe-emodin glikozitleri bulunur (Şekil 1). Sinameki yapraklarının ana aktif bileşenleri sennozit A ve B'dir. Sinameki yaprak ve kabuklarında ayrıca naftalen glikozitleri, müsilaj (genellikle arabinoz, galaktoz, galakturonik asit), flavonoitler, uçucu yağ ve reçine gibi bileşenler de bulunur. Meyveler, sennozit A ve B ile birlikte sennozit A1 glikozitini de içerir (Williamson *ve ark.*, 2009). Sinameki bitkisinin yapraklarından hazırlanan müstahzarlar genellikle sennozitler (özellikle sennozit B) üzerinden standardize edilir (Ph. Eur, 2019).



Şekil 1. Sinameki (*Senna alexandrina* Mill.) yapraklarında bulunan bazı önemli bileşikler

Sinameki yaprakları, kalın bağırsağa etkili müshildir ve kabızlığa karşı kullanılır. Etki esas olarak diantron yapısındaki hidroksiantrasen gliko-

zitlerinden ve özellikle de sennozit A ile B'den kaynaklanır. Bu bileşikler bağırsaklardan absorbe olmazlar ve kalın bağırsakta bulunan bakteriler tarafından aktif metabolitlerine (rein-antron) çevrilirler (WHO Monographs, 1999). Genellikle küçük parçalara ayrılmış bitki yaprakları ve yaprak tozu çay olarak ya da kuru ekstresi veya eliksiri şeklinde katı ya da sıvı farmasötik formda dahilen müshil olarak kullanılır (Blumenthal *ve ark.*, 2000).

Sinameki yaprakları iyi tolere edilen bir drogtur. Yaprakların ciddi bir yan etki oluşturmadan dahilen yaygın bir şekilde kullanıldığı görülmektedir. Çoğu yetişkin için güvenlidir. Mide rahatsızlığı, kramplar ve ishal gibi bazı yan etkilere neden olabilir. 1 haftadan uzun süre kullanıldığında veya günde iki kez sennozitler üzerinden 34,4 mg'dan fazla dozlarda kullanıldığında ise güvenli değildir. Uzun süreli kullanım bağırsakların normal işleyişini durdurabilir ve müshillere bağımlılığa neden olabilir. Uzun süreli kullanımda ayrıca karaciğer hasarı ve elektrolit dengesinin bozulması gibi diğer bazı zararlı etkiler de görülebilir. Sinameki yaprakları hamilelik sırasında 1 haftaya kadar ağızdan alındığında güvenli; 1 haftadan uzun süre alındığında veya yüksek dozlarda kullanıldığında ise güvensizdir. Emzirme döneminde 1 haftaya kadar ağızdan alındığında güvenlidir. Ancak hamilelerin kısa süreli sinameki tedavisi tavsiyesine çok uymadığı, çoğu kadının sinamekiyi daha uzun süre kullandığı, pek çoğunun da tüm hamilelik boyunca kullandığı dikkat çekmektedir. Bu durum, sinamekinin kısmen olumsuz yan etkilerinin olmaması ve kişilerin sinamekiye alışkanlık kazanmaları şeklinde açıklanabilirse de WHO monografılarında tam tersine bir bilgi bulunmaktadır. Bu kaynakta yaprakların teratojenik etkisinin olduğu ve hamilelik dönemi ile emzirme dönemi süresince kesinlikle kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Ancak bu sonuçların uzun süreli ve yüksek dozda kullanımı ile oluşabileceğinin ihtimal dahilinde olduğu da ifade edilmiş; yapılan bir çalışmada da teratojenik etkinin gözlenmediği belirtilmiştir (Acs *ve ark.*, 2009; medlineplus.gov; Yılmaz, 2011; WHO Monographs, 1999).

Sinamekinin bileşenleri küçük miktarlarda anne sütüne geçer ancak bu miktarlar emzirilen bebekler için bir sorun teşkil etmez ve önerilen miktarlarda kullanıldığı sürece bebeklerin dışkısında herhangi bir değişiklik yapmaz. 2 yaşın üzerindeki çocuklarda 1 haftaya kadar ağızdan alındığında güvenli kabul edilir. Ancak mide rahatsızlığı, kramplar ve ishal gibi bazı yan etkilere de neden olabilir. 1 haftadan uzun süre ağızdan

alındığında veya yüksek dozlarda kullanıldığında ise muhtemelen güvensizdir. 2-5 yaş arası çocuklar günde iki kez 8,6 mg'dan fazla, 6-11 yaş arası çocuklar günde iki kez 17,2 mg'dan fazla, 12 yaş ve üstü çocuklar ise günde iki kez 34,4 mg'dan fazla sennozit almamalıdır (medlineplus.gov). Günümüzde bu konuda daha ayrıntılı *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* ve klinik çalışmalar yapılmaktadır.

Sinameki, kolit ve kramp gibi hafif karın ağrılarına sebep olabilir. Uzun süreli veya aşırı dozda laksatif kullanımı, su kaybına ve elektrolit dengesizliğine neden olabilir. Aşırı dozun en önemli belirtileri, şiddetli ishal nedeniyle gelişen sıvı ve elektrolit kaybıdır. Bu durumda aşırı miktarda sıvı alınmalıdır. Elektrolitler ve potasyum düzeyleri özellikle çocuklarda ve yetişkinlerde izlenmelidir. Uzun süre veya aşırı dozda laksatif kullanılması metabolik asidozis (kanda bulunan aşırı asit nedeniyle pH'nin 7,35'in altına düşmesi) ya da alkalozis (kanda bulunan yüksek miktardaki alkali nedeniyle pH seviyesinin 7,45'in üstüne çıkması), malabsorbsiyon (ince bağırsakta yapılan emilimin yetersiz kalması durumu), kilo kaybı, albuminüri (böbreklerin işlevlerini yerine getirememesi durumunda albüminin idrara karışması) ve hematüri (idrarda kan görülmesi) gibi ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilir. Yetişkinlerde laksatif stimulanların sürekli kullanımında halsizlik ve ortostatik hipotansiyon (oturma pozisyonundan veya uzandıktan sonra ayağa kalkınca aniden gerçekleşen tansiyon düşüşü) görülebilir (WHO Monographs, 1999). Sinamekinin uzun süre kullanımı *Melanosis coli*'ye (kolonun koyu kahve renkli pigmentasyonu) de yol açabilir, kolon anatomisinde başkalaşım ve katartik kolon (bağırsağın istemsiz aşırı çalışması) görülebilir. Bunun sonucunda emici tabakalarda azalma oluşur ve buna bağlı sinir kaybı ya da kolon kaslarında hasar oluşabilir (Demirezer *ve ark.*, 2022; Muller-Lissner, 1993). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda genotoksik bir etkisi görülmemiştir. Antranoit içeren laksatiflerin kronik uygulamalarının kolorektal kanserde rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir ve antranoit laksatifler ile kolorektal kanser arasında bir ilişki kanıtlanmamıştır (Blumenthal *ve ark.*, 2000).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Sinamekinin P-glikoprotein üzerine etkili olabileceği sıçanlarda yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (Peng *ve ark.* 2014). Sinameki ile ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan sitokrom P450 (CYP450) izoenzim-

leri arasında *in vitro* bir çalışmada etkileşim bulunmuştur (Thomford *ve ark.*, 2016). Sinameki tohumlarının sulu ekstresinin sıçan karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri üzerindeki etkisi incelenmiş, CYP1A2, CYP2B1, CYP2C11, CYP2D2, CYP2E1 ve CYP3A1'in enzim aktivitelerini indüklediği ve bu nedenle potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (Xu *ve ark.*, 2016)

Sinamekinin serum potasyum düzeyini düşüren ilaçlarla (kortikosteroidler ve potasyum tüketen diüretikler gibi) veya potasyum düzeyi düştüğünde etkileri potansiyel olarak zararlı hale gelen ilaçlarla (digoksin gibi) etkileşime girdiği düşünülse de bu yargıyı doğrulayan klinik bir bulgu bulunmamaktadır. Sinamekinin laksatif etkisi sonucu oluşan ishal, kan sulandırıcı bir ilaç olan varfarinin etkilerini artırabilir ve dolayısı ile kanama riski artar. Uzun süreli laksatif kullanımı sonucunda oluşan hipokalemi (potasyum düşüklüğü), potasyum kanallarını etkileyerek, sinüs ritmini değiştiren kinidin gibi antiaritmik ilaçların seviyesini azaltabilir. Kullanılan ilaçlar ile eşzamanlı sinameki alınması, diğer ilaçların etkilerini doğrudan etkilemese de ilaçların vücut tarafından emilimini değiştirebilir. Bu nedenle ilaç alımı ile sinameki kullanımı arasına 2 saatlik bir süre konulmalıdır (Williamson *ve ark.*, 2009). Sinameki ürünlerinin tiyazit grubu diüretikler, adrenokortikosteroitler ve meyan kökü gibi hipokalemiye (potasyum düşüklüğü) neden olan ilaç ve bitkilerle birlikte kullanılması elektrolit dengesizliğini artırabilir (WHO Monographs, 1999).

Sinameki ile etkileşen ilaçlar ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Sinameki (*Senna alexandrina* Mill.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Göz İlaçları (Göz Tansiyonu İlaçları (Glokom) ve Miyotikler)			
Asetazolamid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Diklorfenamid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Metazolamid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin riski ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Amilorid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış[*]	go.drugbank.com
Bendroflumetiyazid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış, kalpte ritm bozukluğu	go.drugbank.com
Benztiazid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış[*]	go.drugbank.com
Bumetanid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Eplerenon	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış[*]	go.drugbank.com
Etakrinik asit	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com

Furosemid	Aditif etkileşim (*In vitro* çalışma)	Ağır vakalarda görülebilecek dehidratasyon ve elektrolit anormallikleri; düzensiz kalp ritmine, nöbetlere ve böbrek sorunlarına yol açabilir. Baş dönmesi, sersemlik, ağız kuruluğu, susuzluk, yorgunluk, halsizlik, kas krampları, idrara çıkmanın azalması, çarpıntı ve kalp atış hızında artış	Laitinen *ve ark.*, 2007
Hidroklorotiazid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
İndapamid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Klorotiazid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Spironolakton	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış(*)	go.drugbank.com
Torasemid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Triamteren	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com

İshal İlaçları, Bağırsak Antienflamatuvar ve Antienfektifleri-Motilite Azaltıcı İlaçlar			
Loperamid	İlacın emiliminde azalma (İlacın mide-bağırsak sistemindeki geçişi hızlanır) (Klinik gözlem)	Potasyum düşüklüğü sonucu yorgunluk, halsizlik, kaslarda güçsüzlük ve kramplar	Abebe, 2003
Kabızlık Tedavisi İçin İlaçlar (Osmotik Etkili İlaçlar)			
Laktitol	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Laktuloz	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin riski ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Polietilenglikol	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Sorbitol	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin riski ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Kalp Hastalığında Kullanılan Vazodilatörler (Damar Genişletici İlaçlar)			
Isosorbid dinitrat	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Kalp İlaçları (Antiaritmik İlaçlar)			
Kinidin	İlacın kandaki düzeyi %25-azalır (Kalp aritmisi olan hastalarda yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Williamson *ve ark.*, 2009
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Klortalidon	Sinerjizm	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış(*)	go.drugbank.com
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	Potasyum seviyesinde düşme (*In vitro* çalışma)	Kardiyak aritmiler	Laitinen *ve ark.*, 2007

Mide İlaçları (Antiasit İlaçlar)			
Magnezyum karbonat	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Magnezyum trisilikat	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Mineraller			
Magnezyum sitrat	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Magnezyum hidroksit	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Magnezyum oksit	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Potasyum sülfat	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Sodyum fosfat	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Sodyum sülfat	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Motilite Stimülanları			
Metoklopramid	İlacın emiliminde azalma (İlacın mide-bağırsak sistemindeki geçişi hızlanır) (Klinik gözlem)	Potasyum düşüklüğü sonucu yorgunluk, halsizlik, kaslarda güçsüzlük ve kramplar	Abebe, 2003
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	-	Kanama riski	medlineplus.gov
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Zonisamid	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Dapagliflozin	Sinerjistik etkileşim	İlacın yan etkilerinin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com

Ertugliflozin	Sinerjistik etkileşim	İlacın yan etkilerinin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Kanagliflozin	Sinerjistik etkileşim	İlacın yan etkilerinin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Östrojen Hormonu İlaçları)			
Estradiol	İlacın emiliminde azalma (İlacın mide-bağırsak sistemindeki geçişi hızlanır)	İlaç etkisinde azalma	Lewis *ve ark.*, 1998
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Sistemik Hormonal Gebeliği Önleyici İlaçlar)			
Drospirenon	Sinerjistik etkileşim	Yan etkilerin risk ve şiddetinde artış	go.drugbank.com

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Bugüne kadar yapılan araştırmaların sonuçlarına göre; sinameki bir hafta süre ile kullanıldığında genel olarak iyi tolere edilir. Sinameki, uyarıcı müshil etkilidir. İshale neden olabilir ve serum potasyum düzeylerini düşürebilir. Sinamekiyi benzer etkilere sahip diğer ürünlerle birlikte almak, daha fazla ishale ve çok düşük potasyum seviyelerine neden olabilir. Bunun yanı sıra sinameki bağırsak motilitesini (hareketini) artırdığı için birlikte kullanılan ilaçların emilimini azaltabilir ya da potasyum atılımına sebep olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında kendisinin de benzer etkisi olması nedeniyle, potasyum kaybı sonucu oluşan yan etkiler artabilir. Bugüne kadar zarar verici herhangi bir etkileşimin tespit edilmemiş olması, sinameki ile eşzamanlı ilaç kullanımında hiçbir etkileşimin olmayacağı anlamına gelmez. İlaç kullanan hastaların bu süreçte sinameki kullanma arzuları da varsa bu konuda mutlaka hekime veya eczacıya danışmaları yararlı olacaktır.

Kaynaklar

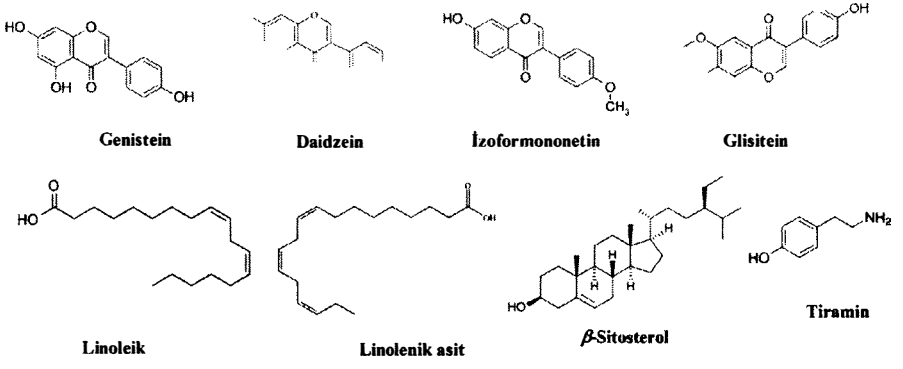
- Abebe, W. 2003. An overview of herbal supplement utilization with particular emphasis on possible interactions with dental drugs and oral manifestations. *J. Dent. Hyg.* 77, 37-46.
- Ács, N., Bánhidy, F., Puhó, E.H., Czeizel, A.E. 2009. Senna treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring—A population-based case–control study, *Reprod. Toxicol.* 28, 1, 100-104.
- Bradley, P.R. (Ed.). 1992. *British Herbal Compendium,* Vol. 1. Bournemouth: British Herbal Medicine Association.
- *British Herbal Pharmacopoeia* (BHP). 1996. Exeter, U.K: British Herbal Medicine Association. 168.
- Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann, J. (Eds.) 2000. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines, Newton, MA: Integrative Medicine Communications.* 1st ed., American Botanical Council, Lippincott Williams & Wilkins, Austin TX. (ISBN: 0-967077214).
- Bruneton, J. 1995. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants.* Lavoisier Publishing, Paris.
- Demirezer, L.Ö. 2021. *Tıbbi Çay Reçeteleri.* 2. Baskı. Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674784)
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı. Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Der Marderosian, A. 1999. *The Review of Natural Products.* St. Louis: Facts and Comparisons.
- European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). 2019. 10th Edition. Electronic version.
- go.drugbank.com/drugs/DB15889.
- Indian Pharmacopoeia, (IP). 1996. 1st Edition. Government of India Ministry of Health and Family Welfare Controller of Publications. Delhi.
- Iwu, M.M. 1990. *Handbook of African Medicinal Plants,* CRC Press, Boca Raton, FL.
- Kapoor, L.D. 1990. *CRC Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants*, CRC Press, Boca Raton, FL. (ISBN: 9781315891897)
- Karnick, C.R. 1994. *Pharmacopoeial Standards of Herbal Plants,* Sri Satguru Publications, Delhi.
- Laitinen, L., Takala, E., Vuorela, H., Vuorela, P., Kaukonen, A.M., Marvola, M. 2007. Anthranoid laxatives influence the absorption of poorly permeable drugs in human intestinal cell culture model (Caco-2). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 66, 135-145.
- Leung, A.Y.., Foster, S. 1996. *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics,* 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Lewis, S.J., Oakey, R.E., Heaton KW. 1998. Intestinal absorption of oestrogen: the effect of altering transit-time. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 33-39.
- medlineplus.gov/druginfo/natural/652.html#DrugInteractions
- Muller-Lissner, S.A. 1993. Adverse effects of laxatives: fact and fiction. *Pharmacology,* 47, 138-145.

- Peng, Y.H., Lin, S.P., Yu, C.P., Tsai, S.Y., Chen, M.Y., Hou, Y.C., Chao, P.D.L. 2014. Serum concentrations of anthraquinones after intake of Folium Sennae and potential modulation on P-glycoprotein. *Planta Med.* 80(15),1291-1297. doi: 10.1055/s-0034-1383040.
- Thomford, N.E., Dzobo, K., Chopera, D., Wonkam, A., Maroyi, A., Blackhurst, D., Dandara, C. 2016. *In Vitro*Reversible and Time-Dependent CYP450 Inhibition Profiles of Medicinal Herbal Plant Extracts *Newbouldia laevis* and *Cassia abbreviata*: Implications for Herb-Drug Interactions. *Molecules,* 21, Article ID. 891. doi: 10.3390/molecules21070891.
- Tu, G. (ed.). 1992. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English Edition 1992). p. 5758 Guangdong Science and Technology Press, Beijing.Xu, L.L. Xiang-Lin Tang, X.L., Ma, Z.C., Wang, Y.G., Liang, Q., Tan, H.L., Xiao, C.R., Li, H., Yuan, M., Gao, Y., 2016. Effects of aqueous extract of Cassiae Semen on activity hepatic microsomal CYP450 isozymes in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 41(8), 1504-1510. doi: 10.4268/cjcmm20160823.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, 1999. Vol. 1, World Health Organization, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).Wichtl, M., Bisset, N.G. 1994. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals.* Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- worldfloraonline.org/
- Yılmaz, G., 2011 *Cassia acutifolia, Cassia angustifolia* – Sinameki, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). *FFD Monografları Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-9755670737).

Soya
Glycine max (L.) Merr.

Soya (*Glycine max* L.; Soybean, Soy, Soja), Fabaceae (Leguminosae) familyasına kayıtlı bir bitkidir. Asya'nın doğusunda, Çin ve Japonya'da yaygın olarak bulunan ve Anadolu'da kültürü yapılan bitkinin tohumları drog olarak kullanılır. Tohumlardan yağ elde edildikten sonra kalan fosfolipid karışımı da soya lesitini olarak bilinir. Soya lesitini kolesterol ve lipit düşürücü etkilerinden dolayı kullanılır. Tohumların su ile ezilmesi ve süzülmesi sonucu elde edilen soya sütü laktoz intoleransı olan ve inek sütüne karşı alerjisi olan kişilerde kullanılır (Zeybek *ve* Haksel 2011).

Tohumlarda fitoöstrojenler olarak da tanımlanan izoflavonlar (daidzein, genistein, glisitein, izoformononetin, ononin) yanında kumestanlar, fitosteroller (β-sitosterol, stigmasterol), sabit yağ asitleri (linoleik asit, linolenik asit) ve vitaminler bulunur (Şekil 1) (Ghahari *ve ark.*, 2017; Tatlı, 2011).



Şekil 1. Soya (*Glycine max* (L.) Merr.) tohumlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Tohumlarda bulunan izoflavonlar, östrojen benzeri etkilerinden dolayı osteoporoz ve menopoz dönemindeki klimakterik şikayetlerin (sı-

cak basması, depresyon vb) giderilmesinde kullanılır (Cheng *ve ark.*, 2007). Tohumların kolesterol ve kan basıncı yüksekliğinin eşlik ettiği kalp damar hastalıklarına karşı koruyucu etkisi vardır. Ayrıca diyabet, astım, osteoporoz, artrit, böbrek hastalıkları ve bazı kanser çeşitlerinde de kullanımı bulunmaktadır (Adlercreutz *ve ark.*, 1995; Fujita *ve ark.*, 2001). Diyare, Crohn hastalığı, fibromiyalji, iyi huylu prostat büyümesi (BPH), idrarda protein düzeyini düşürmede ve menstruasyon döneminde görülen migrende de kullanılmıştır (rxlist.com).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Soya tohumlarının ekstresi ve izoflavonların ilaçları metabolize eden enzimler (sitokrom P450 izoenzimleri), *sülfotransferaz* (SULT) ve ilaç taşıyıcı proteinler (P-gp, MDR1) üzerindeki etkileri, farmakokinetik etkileşimleri *in vitro* ve *in vivo* olarak incelenmiştir (Ronis *ve ark.*, 2004; Taneja *ve ark.*, 2016; Xiao *ve ark.*, 2012). İzoflavonlar, CYP2C9 ve CYP3A4'ü inhibe eder (Kopečná-Zapletalová *ve ark.*, 2017; Williamson *ve ark.*, 2009). Sıçanlara ağız yoluyla 30 mg/kg dozda verilen paklitakselden 30 dakika sonra 10 mg/kg genistein verildiğinde, paklitakselin AUC ve C_{maks} düzeylerinde artma ve ilacın atılımında azalmanın görülmesi, paklitakselin metabolizasyonunu sağlayan CYP2C8 ve CYP3A4 izoenzimlerinin izoflavonlar tarafından inhibe edildiğini göstermiştir (Li *ve* Choi, 2007). Genistein üzerinden hesaplanmış %37 izoflavon içeren standardize soya ekstresi 100 mg/kg dozda tamoksifen ile sıçanlara ağız yoluyla verilmiştir. Metabolizasyonu CYP2D6 izoenzimi ile olan tamoksifenin etkisinin azalması, soya ekstresinin CYP2D6 ve CYP3A4'ü indüklediğini göstermiştir (Bogacz *ve ark.*, 2014). Kanser kemoterapisinde kullanılan imatinibinin farmakokinetiğini incelemek amacıyla 15 gün 50 mg/kg genistein alan sıçanlara 16'ncı gün CYP3A4 substratı olan imatinib verilmiştir. İlacın çoklu dozlarında AUC ve C_{maks} değerlerinde gözlenen azalma, genisteinin CYP3A4'ü indüklediğini göstermiştir (Wang *ve ark.*, 2015). Bu çelişkili sonucun klinik çalışmalarla kanıtlanmasının gerekli olduğu belirtilmiştir.

10 g/kg dozda soya verilen sıçanlara 10 mg/kg karbamazepin ve 20 mg/kg omeprazol ağız yoluyla verilmiştir. Karbamazepinin C_{maks} düzeyinde azalma, omeprazolün C_{maks} değerinde artma olmuştur. Bu sonuçlarla karbamazepinin biyoyararlanımının azaldığı, omeprazolün biyoyararlanımının ise arttığı tespit edilmiştir (Singh *ve ark.*, 2010).

İzoflavonların 40 mg/kg dozda sıçanlarda CYP1A2 ve CYP2A6 izoenzimlerinin aktivitesini azalttığı ve ilaçların metabolizasyonunda faz II aşamasında *sulfotransferazı* inhibe ettiği saptanmıştır (Taneja *ve ark.*, 2016). Soya, demir preparatları ile alındığında demirin emilimini ve levotiroksinin de absorpsiyonunu azaltır (rxlist.com; webmd.com).

18-25 yaş aralığında ve 18 sağlıklı gönüllü kadına, metabolizasyonu CYP2C9 ve CYP3A4 ile olan losartan (50 mg) ve 1000 mg'lık soya tableti (genistein üzerinden hesaplanan 32 mg izoflavon içerir) verilmiştir. Losartanın AUC değerinde görülen belirgin olmayan azalma, izoflavonların CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimlerini belirgin olarak inhibe etmediğini göstermiştir (Wang *ve ark.,* 2009). *In vitro* ve *in vivo* sonuçlarla çelişkili olan klinik çalışma sonuçlarının daha fazla sayıdaki klinik çalışmalarla kanıtlanması gereklidir.

Teofilinin farmakokinetiğini belirlemek üzere tek kör, plasebo kontrollü planlanan bir çalışmada, günde 2 kez 200 mg daidzein alan 20 gönüllüye 12'nci gün 200 g daidzein yanında 100 mg teofilin verilmiştir. Teofilinin AUC, C_{maks} ve $t_{1/2}$ düzeylerinde görülen artma teofilinin metabolizasyonunu sağlayan CYP1A2 izoenziminin inhibe edildiğini göstermiştir (Peng *ve ark*, 2003). İzoflavonların CYP3A ve P-gp üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla 18 gönüllü ile yapılan bir klinik çalışmada, bireylere 14 gün süre ile genistein (1000 mg) 15'inci gün midazolam (7,5 mg CYP3A substratı) ve talinolol (100 mg; P-gp substratı) verilmiştir. İlaçların AUC, C_{maks} düzeylerinde belirlenen azalma ile atılımlarındaki artış, genisteinin CYP3A ve P-gp'yi indüklediğini ortaya koymaktadır (Xiao *ve ark.*, 2012).

Soya sütü tüketen ve varfarin tedavisi gören 70 yaşında bir kişinin INR değerinde görülen azalma ile varfarinin etkisinin azaldığı tespit edilmiştir (Cambria-Kiely, 2002).

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan levodopa'nın (L-DOPA) farmakokinetiğini incelemek üzere yapılan bir çalışmada, günde 11 g soya ile eşzamanlı olarak 100 mg levodopa alan 7 Parkinson hastasında L-DOPA'nın biyoyararlanımının arttığı görülmüştür. Bu durum Parkinson tedavisinde *monoaminooksidaz B* inhibitörlerinin kullanılması ve *katekol-O-metiltransferazın* inhibe edilmesi şeklinde açıklanmıştır (Nagashima *ve ark.*, 2016).

Soya ürünleri, içerdiği izoflavonlara bağlı olarak bazı ilaçlarla etkileşim göstermektedir (Tablo 1). Ancak etkileşimler ilaçların farmakokine-

tiğinin belirlenmesine yönelik *in vivo* deney sonuçları ile açıklanmıştır. Öngörülen etkileşimlerin iyi klinik uygulamalara göre planlanmış klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekir.

Soya ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Soya (*Glycine max* (L.) Merr.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI** [2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU** (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)/Seçici Olmayan Monoamin Geri Alım İnhibitörleri			
Fenelzin	Plazmada tiramin düzeyi artar (MAO inhibisyonu)	Hipertansiyon	rxlist.com; webmd.com
Tranilsipromin	Plazmada tiramin düzeyinin artması (MAO inhibisyonu)	Hipertansiyon	rxlist.com; webmd.com
Endokrin Sistem İlaçları (Tiroid İlaçları/Tiroid Hormonları/Haşimato İlaçları)			
Levotiroksin	İlacın absorpsiyonu azalır) (Vaka raporu)	İlacın etkisi azalır (Hipotiroidizm)	rxlist.com; webmd.com; Williamson *ve ark.*, 2009
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/Ksantin Türevleri)			
Kafein	İlacın kandaki düzeyi artar (İlacın eliminasyonu azalır) (CYP1A2 inhibisyonu)	İlacın etkisinde artma	webmd.com

Hormonal Tedavi İlaçları/Antiöstrojenler			
Tamoksifen	Antagonistik etkileşim	İlacın etkisi azalır	rxlist.com; webmd.com
İdrar Söktürücü İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Furosemid	Aditif etkileşim	Potasyum kaybı	rxlist.com
Hidroklorotiyazid	Aditif etkileşim	Potasyum kaybı	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Enalapril	Aditif etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Kaptopril	Aditif etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları/Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri			
Losartan	İlacın AUC değerinde belirgin olmayan azalma (CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimlerinde belirgin olmayan inhibisyon) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Kan basıncında belirgin olmayan azalma	Wang *ve ark.*, 2009
Valsartan	Aditif etkileşim inhibisyonları	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	Aditif etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Diltiazem	Aditif etkileşim	Hipotansiyon riski	rxlist.com
Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi artar (P-gp inhibisyonu)	Digoksin toksisitesi	drugbank.com
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Paklitaksel	İlacın AUC ve C_{maks} düzeylerinde artma (CYP3A4, CYP2C8 ve P-gp inhibisyonları) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etki ve yan etkilerinde artma	Li *ve* Choi, 2007

Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)/BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhibitörleri			
İmatinib	İlacın kan düzeyinde azalma (CYP3A4 indüksiyonu) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Wang *ve ark.*, 2015
Mide İlaçları/Proton Pompası İnhibitörleri			
Omeprazol	İlacın C_{maks} düzeyinde ve biyoyararlanımında artma (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma	Singh *ve ark.*, 2010
Parkinson İlaçları/Dopaminerjik İlaçlar-DOPA ve Türevleri			
Levodopa	İlacın biyoyararlanımı artar (*Katekol-O-metiltransferaz* inhibisyonu) (Hasta ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma	İlacın etkisinde artma	Nagashima *ve ark.*, 2016
Parkinson İlaçları/Dopaminerjik İlaçlar-Monoaminoksidaz B İnhibitörleri			
Selejilin	-	Hipertansiyon riski	webmd.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri			
Varfarin	Antagonistik etkileşim	Pıhtılaşma riski	rxlist.com; webmd.com
Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Karbamazepin	İlacın C_{maks} düzeyinde ve biyoyararlanımında azalma (Sıçanlarda yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma, nöbetlerde artma	Singh *ve ark.*, 2010

Solunum Sisteminde Tıkanma-Astım İlaçları (Ksantinler)			
Teofilin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP1A2 inhibisyonu) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde artma	Peng *ve ark*, 2003
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları (İnsülinler ve Analogları)			
İnsülin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme	rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları (Kan Şekerini Düşüren İlaçlar)			
Glimepirid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme	rxlist.com
Glipizid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme	rxlist.com
Metformin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme	rxlist.com
Pioglitazon	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Kan şekeri düzeyinde düşme	rxlist.com
Rosiglitazon	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme	rxlist.com
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi azalır (CYP3A ve P-gp indük-siyonları) (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Uyku süresinde azalma	Xiao *ve ark.*, 2012
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Östrojen Hormonu İlaçları)			
Estradiol	Belirtilmemiş	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com
Etinilestradiol	Belirtilmemiş	İlacın etkisinde azalma	rxlist.com; webmd.com

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

SONUÇ

Soya tohumları, içerdikleri izoflavonların östrojen benzeri etkilerinden dolayı osteoporoz ve menopoz dönemindeki klimakterik şikayetlerin giderilmesinde kullanılır. Tohumların kolesterol ve kan basıncı yüksekliğinin eşlik ettiği kalp damar hastalıklarına karşı koruyucu etkisi vardır. Bitkinin kan şekerini düşürücü etkisine bağlı olarak, bitki ile birlikte antidiyabetik ilaçlar alındığında kan şekeri düzeyinin daha fazla düşmesi ve hipoglisemi riskinin oluşabileceği de gözardı edilmemelidir. Tohumlar, astım ve alerjik nezlesi olan kişiler tarafından kullanılmamalıdır. Aşırı duyarlık, gözde keratit, kusma ve diyareye neden olur. 12 yaşın altındaki çocuklarda, hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır (EMA Monographs, 2016; titck.gov.tr).

Soya tohumları tamoksifen ve varfarinin etkisini azaltır (EMA Monographs, 2016; titck.gov.tr). İzoflavonlar tiroid hormonlarının sentezini sağlayan *tiroid peroksidaz*ı inhibe ederek hipotiroidiye neden olur ve daha yüksek dozda tiroid hormonu alınması gerekir. Demir preparatları ile alındığında demirin emilimini ve levotiroksinin absorpsiyonunu azaltır. Soya tüketimi ile ilaç alımı arasında en az 2 saat tercihen 4 saat ara olmalıdır. Soya tohumlarının bakterilerle parçalanması sonucu oluşan tirozinin dekarboksilasyonu ile elde edilen sempatomimetik bir amin olan tiramin, norepinefrini artırarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Tiramin *monoaminooksidaz* (MAO) enzimi ile metabolize olur. Soya preparatlarındaki tiramin oranı 6 mg veya daha az olmalıdır (titck.gov.tr). Soya tüketimi ile depresyon tedavisi için eşzamanlı alınan monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOİ), MAO enziminin inhibisyonunu sağladığından tiramin metabolize olmayacak ve kan basıncının yükselmesi söz konusu olmayacaktır (rxlist.com; webmd.com; Williamson *ve ark.*, 2009). Soya, tohumlarında bulunan izoflavonların östrojen benzeri etkileri nedeniyle östrojen pozitif tümörü olan kadınlar ve prostat kanseri olan erkekler tarafından tüketilmemelidir. Astım ve alerjik nezlesi olan kişiler tarafından kullanılmamalıdır. Aşırı duyarlık, gözde keratit, kusma, diyareye neden olabilir. 12 yaşın altındaki çocuklarda, hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır (EMA Monographs, 2016; titck.gov.tr). Soya-ilaç etkileşimlerinin iyi planlanmış klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekir.

Kaynaklar

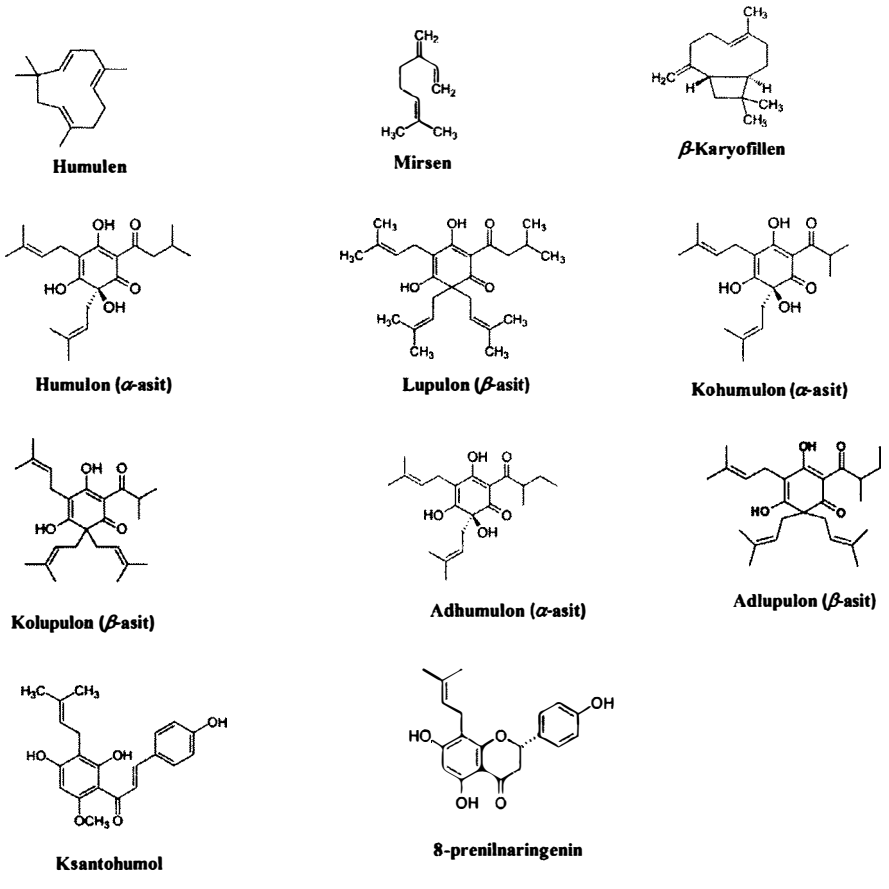
- Adlercreutz, C. H., Goldin, B. R., Gorbach, S. L., Hockerstedt, K. A., Watanabe, S., Hamalainen, E. K., Markkanen, M. H., Makela, T. H., Wahala, K. T., Adlercreutz, T. 1995. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *J. Nutr.* 125(3 Suppl), 757S-770S.
- Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Mikołajczak, PŁ., Rakowska-Mrozikiewicz, B., Grześkowiak, E., Wolski, H., Czerny, B., Mrozikiewicz, P.M. 2014. The influence of soybean extract on the expression level of selected drug transporters, transcription factors and cytochrome P450 genes encoding phase I drug-metabolizing enzymes. *Ginekol. Pol.* 85(5), 348-353.
- Cambria-Kiely, J.A. 2002. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann. Pharmacother.* 36, 1893-1896. doi: 10.1345/aph.1C160.
- Cheng, G., Wilczek, B., Warner, M., Gustafsson, J. A., Landgren, B. M. 2007. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*, 14(3 Pt 1), 468-473.
- go.drugbank.com/drugs/DB01645
- EMA Monographs. 2016. EMA/HMPC/338914/2016 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) European Union herbal monograph on *Glycine max* (L.) Merr., oleum
- Fujita, H., Yamagami, T., Ohshima, K. 2001. Long-term ingestion of a fermented soybean-derived Touchi-extract with *alpha*-glucosidase inhibitory activity is safe and effective in humans with borderline and mild type-2 diabetes. *J. Nutr.* 131(8), 2105-2108.
- Ghahari S, Alinezhad H, Nematzadeh GA, Tajbakhsh M, Baharfar R. 2017. Chemical composition, antioxidant and biological activities of the essential oil and extract of the seeds of *Glycine max* (Soybean) from North Iran. *Curr. Microbiol.* 74(4), 522-531. doi: 10.1007/s00284-016-1188-4.
- Kopečná-Zapletalová, M., Krasulová, K., Anzenbacher, P., Hodek, P., Anzenbacherová, E. 2017. Interaction of isoflavonoids with human liver microsomal cytochromes P450: inhibition of CYP enzyme activities. *Xenobiotica*, 47(4), 324-331. doi: 10.1080/00498254.2016.1195028.
- Li, X., Choi, J.S. 2007. Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or intravenously in rats. *Int. J. Pharm.* 337, 188-193. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.01.002.
- Nagashima, Y., Kondo, T., Sakata, M., Koh, J., Ito, H. 2016. Effects of soybean ingestion on pharmacokinetics of levodopa and motor symptoms of Parkinson's disease - In relation to the effects of *Mucuna pruriens*. *J. Neurol. Sci.* 361, 229-234. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.005.
- Peng, W.X., De, L.H., Zhou, H.H. 2003. Effect of daidzein on CYP1A2 activity and pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 59(3), 237-241. doi: 10.1007/s00228-003-0596-0.
- Ronis, M.J., Chen, Y., Jo, C.H., Simpson, P., Badger, T.M. 2004. Diets containing soy protein isolate increase hepatic CYP3A expression and inducibility in weanling male rats exposed during early development. *J. Nutr.* 134(12), 3270-3276. doi: 10.1093/jn/134.12.3270.

- rxlist.com/soy/supplements.htm
- Singh, D., Asad, M. 2010. Effect of soybean administration on the pharmacokinetics of carbamazepine and omeprazole in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 24(3), 351-355. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00762.x.
- Taneja, I., Raju, K.S.R., Wahajuddin, M. 2016. Dietary isoflavones as modulators of drug metabolizing enzymes and transporters: effect on prescription medicines. *Crit. Rev. Food Sci.* (56 Suppl 1), S95-S109. doi: 10.1080/10408398.2015.1045968.
- Tatlı, İ.İ. 2011. *Glycine max* – Soya fasülyesi, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), *FFD Monografları- Tedavide Kullanılan Bitkiler*, 2. Baskı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- titck.gov.tr/storage/Archive/2019/dynamicModulesAttachment/Glycine%20max%20(L.)%20Merr.pdf_09cd7736-af76-4408-9259-ce38e73ec4d4.pdf
- Xiao, C.Q., Chen, R., Lin, J., Wang, G., Chen, Y., Tan, Z.R., Zhou, H.H. 2012. Effect of genistein on the activities of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in Chinese healthy participants. *Xenobiotica*, 42(2), 173-178. doi: 10.3109/00498254.2011.615954.
- Wang, G., Xiao, C.Q., Li, Z., Guo, D., Chen, Y., Fan, L., Qian, R.H., Peng, X.J., Hu, D.L., Zhou, H.H. 2009. Effect of soy extract administration on losartan pharmacokinetics in healthy female volunteers. *Ann. Pharmacother.* 43, 1045-1049. doi: 10.1345/aph.1L690.
- Wang, Z., Wang, L., Xia, M.M., Sun, W., Huang, C.K., Cui, X., Hu, G.X., Lian, Q.Q., Wang, Z.S. 2015. Pharmacokinetics interaction between imatinib and genistein in rats. *Biomed. Res. Int.* 2015, Article I. 368976. doi: 10.1155/2015/368976.
- webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-975/soy
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).
- Zeybek, U., Haksel, M. 2011. *Türkiye'de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları*, 2. Baskı, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir. (ISBN: 978-605-88707-0-3).

Şerbetçiotu
Humulus lupulus L.

Şerbetçiotu (*Humulus lupulus* L., Hops), Cannabaceae (Cannabinaceae) familyasına kayıtlı tıbbi bir bitkidir. Avrupa, Asya, Kuzey Amerika, Türkiye'de Kuzey Anadolu bölgesinde doğal olarak yetişir. Ülkemizde Bilecik ve Bursa yörelerinde ekimi yapılmaktadır. Tıbbi amaçlarla bitkinin dişi çiçek durumları kullanılır (Altınyay, 2011).

Bitkinin çiçekleri, uçucu yağ (mirsen, humulen, β-karyofillen, undekan-2-on, 2-metil-but-3-en-ol taşır), acı maddeler, α-asitler (humulon, kohumulon, adhumulon), α-asitler (lupulon, kolupulon, adlupulon), fenolik asitler (ferulik asit, kafeik asit, klorojenik asit), tanenler (polifenolik kondanse tanenler), flavonoitler (kemferol, kersetin, rutin, 8-prenilnaringenin) ve kalkonlar (ksantohumol) taşır (Hamdy, 2007; Milligan *ve ark.*, 2000) (Şekil. 1).



Şekil 1. Şerbetçiotu (*Humulus lupulus* L.) çiçek durumlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin çiçek durumları, zihinsel strese dayalı hafif belirtileri (zihinsel rahatsızlıklar, sinirlilik durumu) rahatlatmak ve uykusuzlukta uyumaya yardımcı olmak amacıyla çay, sıvı ekstre, kuru ekstre, tentür halinde kullanılır (Demirezer *ve ark.,* 2022). Bira endüstrisinde kullanılan şerbetçiotunun dişi çiçek durumlarından geleneksel tıpta uzun süredir uyku bozukluklarını tedavi etmek için yararlanılmaktadır. Ancak laboratuvar hayvanlarında gözlenen nörofarmakolojik etkilerden sorumlu olan aktif maddelerin ve etki mekanizmalarının anlaşılması için sedatif aktivitesi halen araştırılmaktadır. Çiçek durumlarının geleneksel olarak stomaşik, antibakteriyel ve antifungal kullanımları *in vivo* ve *in vitro*

araştırmalarla desteklenmiştir. Son yıllarda, şerbetçiotunda bulunan bazı prenilli kalkonlar biyolojik etkileri nedeniyle çok dikkat çekmiştir. Özellikle ksantohumolün *in vitro* deneylerde kanser ilaçlarına karşı kemopreventif aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanı sıra 8-prenilnaringenin şimdiye kadar izole edilen en güçlü fitoöstrojenlerden biri olarak karakterize edilmiştir (Zanoli *ve* Zavatti, 2008). Yapılan bir araştırmada, şerbetçiotunun kaynatılması sırasında mirsenden türeyen mirsenolün farelerde pentobarbital kaynaklı uyku süresini uzatabildiği ve *in vitro* olarak $GABA_A$ reseptör yanıtını güçlendirebildiği gösterilmiştir (Aoshima *ve ark.*, 2006).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Bitki-ilaç etkileşimleri genel olarak ilaç metabolize edici enzimlerin, özellikle de sitokrom P450 (CYP450) izoenzimlerinin inhibisyonunu ya da indüksiyonunu ve/veya ilaç taşıyıcı proteinlerin (örn. P-gp, OATP) indüksiyonunu veya inhibisyonunu içeren süreçler sonucunda ortaya çıkar. Klinikte kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunun metabolizmasından sorumlu olan sekiz sitokrom P450 enzimi bulunmaktadır. Bunlar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 izoenzimleridir. Bitkinin bu izoenzimler üzerinde etkili olması durumunda izoenzimlerin substratı olan ilaçlar üzerinde de etki göstermesi kaçınılmazdır.

Şerbetçiotu ekstresi ve şerbetçiotundan izole edilmiş prenilli fenoller, klinikte kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunun metabolizmasından sorumlu olan bu sekiz sitokrom P450 enziminin inhibisyonu açısından test edilmiş ve CYP3A4, CYP2D6 veya CYP2E1'in inhibisyonuna sebep olmadıkları; prenilli fenollerin CYP2C8 ve CYP2C9, CYP2C19 ve CYP1A2 inhibitörü olabilecekleri ancak CYP2B6 ve CYP1A2 üzerinde zayıf inhibitör etkili olduğu belirlenmiştir. CYP2C ailesinin inhibisyonu, muhtemelen şerbetçiotu ekstresinde nispeten yüksek seviyelerde bulunan çoklu prenilli bileşiklerin etkilerinden kaynaklanmaktadır. Şerbetçiotu ve taşıdığı prenilli bileşikler CYP3A4 izoenzimini inhibe etmese de, CYP2C8 (Rokitta *ve* Fuhr, 2010), CYP2C9 (Goldstein *ve* De Morais, 1994) ve CYP2C19 başta olmak üzere statinler, varfarin ve nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların da aralarında olduğu çok sayıda ilacın metabolizasyonlarında rol oynayan CYP2C ailesinin enzimlerinin önemli inhibitörleridir. Şerbetçiotu ekstresi ve şerbetçiotu bileşiklerinin

CYP2D6'yı ise inhibe etmediği tespit edilmiştir (Yuan *ve ark.,* 2014). Şerbetçiotunun içerdiği bazı prenilflavonoitlerin CYP1A1, CYP1B1 ve CYP1A2'yi inhibe ettikleri tespit edilmiştir (Henderson *ve ark.* 2000). Şerbetçiotu içeren biraların CYP2C9'u inhibe ettiği ancak spesifik bir inhibitör olarak tanımlanmadığı bildirmiştir (Foster *ve ark.*, 2011). Sitokrom P450 izoenzimlerinin %15-20 kadarını CYP1A2 izoenzimi oluşturur. CYP1A2'nin substratları arasında asetaminofen, fenasetin, imipramin, teofilin, kafein ve varfarin gibi önemli ilaçlar bulunur (Ioannides, 1996). CYP1A2 ayrıca birçok çevresel kanserojenin metabolik aktivasyonunda da yer alır. Daha sonra yapılan çalışmalarda Şerbetçiotu ekstresinde bulunan prenilli bileşikler nedeniyle CYP1A2'yi zayıf olarak inhibe etse de şerbetçiotu besin takviyelerinin, CYP1A2 tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşime girebilme potansiyeli olabileceği belirtilmiştir (Miranda *ve ark.,* 2000).

Şerbetçiotu yatıştırıcı (sedatif) etkili ilaçların etkisini artırmaktadır (Lee *ve ark.*, 1993). Bazı kadınlar östrojen replasman tedavisine alternatif olarak şerbetçiotu bazlı takviyeler kullanmaktadır. Bu takviyelerin klinik olarak kullanılan ilaçlarla etkileşime girme potansiyeli vardır (Zanoli *ve* Zavatti, 2008).

Şerbetçiotunun ilaçların metabolizmasını değiştirebilme potansiyeli bulunduğundan, ilaç-bitki etkileşimlerine ilişkin daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇ

Şerbetçiotu ekstrelerinin laboratuvar hayvanlarında yatıştırıcı özellikleri deneysel olarak kanıtlanmakla birlikte şimdiye kadar hiçbir randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma yapılmadığı ancak asit fraksiyonunun aktivitesi ile ilgili elde edilen farklı ve hatta çelişkili bulguların detaylı bir araştırmayı gerektirdiği, şerbetçiotunun yatıştırıcı ve uyku verici özelliği olan özellikle kediotuyla (*Valeriana officinalis*) kombinasyonunu içeren formülasyonlar kullanılarak yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bulguların bitkinin potansiyel yatıştırıcı etkili olduğunu kanıtlayacağı ve uyku bozukluklarında kullanılışları ile ilgili gerçek etkinliğinin kanıtlanmadığı belirtilmiştir (Schiller *ve ark.*, 2006; Zanoli *ve ark.*, 2005, 2007). Ancak daha sonra yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çaprazlama bir klinik çalışmada şerbetçiotunun insanlar üzerinde etkinliği de ispatlanmıştır. Finlandiya'da yapılan çalış-

ma, menopoz sonrası dönemde 45-60 yaşları arasında değişen 36 sağlıklı gönüllü üzerinde yürütülmüştür. Araştırmanın birinci bölümünde 8 hafta süre ile gönüllülere standardize şerbetçiotu kapsülü (100 mg prenilflavonoit) ya da plasebo ilaç verilmiştir. Bu süre sonunda gönüllülerin şikayetlerindeki değişim bilinen bilimsel sorgulama teknikleri ile izlenmiştir. Bu dönemde plasebo ilaç ve şerbetçiotu verilen gruplarda gözlenen gelişimin fazla belirgin olmamasına karşılık, yapılan çaprazlama uygulaması ile daha önce plasebo ilaç verilen gruba şerbetçiotu ve şerbetçiotu verilen gruba ise plasebo ilaç verilerek tekrar sekiz hafta uygulama yapılmıştır. Toplam 16 haftalık uygulama sonucunda şerbetçiotu verilen grupta incelenen vazomotor şikayetlerin (sıcak basması vd.) belirgin bir şekilde azaldığı tespit edilmiş. Şerbetçiotunun son derece güvenilir bir bitki olduğu ve herhangi bir risk bildirimi bulunmadığı göz önüne alındığında gerek kadınlarda menopoz döneminde ve gerekse erkeklerde prostat büyümesine bağlı şikayetlerin giderilmesinde güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (erdemyesilada.com).

Şerbetçiotu dişi çiçek durumları ile hazırlanan ekstrelerin fitoöstrojen etkileri tespit edilmiştir. Deney hayvanları üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada, içerisindeki bir flavonoitin (8-prenilnaringenin) kuvvetli fitoöstrojen etkili bileşen olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle östrojen bağımlı meme kanseri, rahim, rahim ağzı kanseri veya prostat kanseri ve endometriyozisli hastalarda hekime danışılmadan kullanılmamalıdır. Etkili bileşiklerine karşı aşırı duyarlılık gelişebilir. Depresyon durumunda kullanılmamalıdır. Araç ve ağır makine kullanım kabiliyetini etkiler, bu nedenle tedavi gören hastaların araç ve makine kullanmaması gerekir. Bilinç uyuşukluğu ile beraber seyreden uyku hali veya uyuşukluk görülebilir. Şerbetçiotu yetiştiren ve toplayan kişilerde temas dermatiti ve mekanik dermatit ile solunum alerjisi görüldüğü bildirilmiştir. Tip 2 diyabet hastalarında insülin duyarlılığının arttığını gösteren kayıtlar bulunmaktadır. Bu tip hastalarda kullanıldığında kan şeker düzeyini düşürür. Yatıştırıcı ilaçların ve alkolün etkilerini artırır. 12 yaşın altındaki çocuklarda, hamilelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.,* 2022).

Prenilli flavanoller ve ksantohumol gibi kalkonlar içeren şerbetçiotu ekstreleri, bazı sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etme potansiyeline sahiptir. Şerbetçiotu takviyeleri, bu enzimler için substrat olan terapötik ajanlarla birlikte uygulanırsa, uzayan ilaç yarı ömrü ve yüksek serum

konsantrasyonlarını içerebilen bitki-ilaç etkileşim potansiyeli vardır. Bu *in vitro* bulguların klinik önemini belirlemek için klinik değerlendirme gereklidir.

Kaynaklar

- Altınyay, Ç. 2011. *Humulus lupulus* – Şerbetçiotu, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler). *FFD Monografları-Tedavide Kullanılan Bitkiler*, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-5670-73-7).
- Aoshima, H., Takeda, K., Okita, Y., Hossain, S.J., Koda, H., Kiso, Y., 2006. Effects of beer and hop on ionotropic γ-aminobutyric acid receptors. *J. Agric. Food Chem.* 54, 2514-2519.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul (ISBN: 978-6057674340).
- erdemyesilada.com/tr/article/desc/54014/serbetciotu-ozutu-menopoz-sikayetlerinin-hafifletilmesinde-etkili.html
- Foster, B.C., Arnason, J.T., Saleem, A., Tam, T.W., Liu, R., Mao, J., Desjardins, S., 2011. Comparative study of hops-containing products on human cytochrome P450- mediated metabolism. *J. Agric. Food. Chem.* 59, 5159-5163.
- Goldstein, J.A., De Morais, S., 1994. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogen.* 4, 285-299.
- Hamdy, E. 2007. *PDR for Herbal Medicines* 4th Edition Thomson Healthcare Inc. Montvale. (ISBN: 978-1563636783).
- Henderson, M., Miranda, C., Stevens, J., Deinzer, M., Buhler, D., 2000. *In vitro* inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, *Humulus lupulus. Xenobiotica,* 30, 235-251.
- Ioannides, C. (Ed.), 1996. *Cytochrome P450: Metabolic and Toxicological Aspects*. CRC Press, New York. (ISBN: 0-8493-9244-1).
- Lee, K.M., Jung, J.S., Song, D.K., Kröuter, M., Kim, Y.H. 1993. Effects of *Humulus lupulus* extract on the central nervous system in mice, *Planta Med.* 59, A691.
- Milligan, S.R., Kalita, J.C., Pocock, V., Van De Kauter, V., Stevens, J.F., Deinzer, M.L., Rong, H., De Keukeleire, D. 2000. The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 12, 4912-4915. doi: 10.1210/jcem.85.12.7168.
- Miranda, C.L., Stevens, J.F., Helmrich, A., Henderson, M.C., Rodriguez, R.J., Yang, Y.H., Deinzer, M.L., Barnes, D.W., Buhler, D.R. 1999. Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem. Toxicol.* 37, 271-285.
- Rokitta, D., Fuhr, U., 2010. Comparison of enzyme kinetic parameters obtained *in vitro* for reactions mediated by human CYP2C enzymes including major CYP2C9 variants. *Curr. Drug Metab.* 11, 153-161.

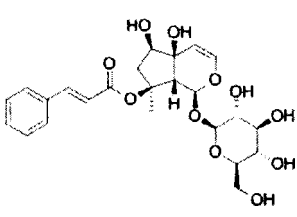
- Schiller, H., Forster, A., Vonhoff, C., Hegger, M., Biller, A., Winterhoff, H., 2006. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomed.* 13, 535-541.
- Yuan Y., Qiu, X., Nikolic, D., Chen, S.N., Huang, K., Li, G., Pauli, G.F., van Breemen, R.B. 2014. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by hops (*Humulus lupulus*) and hop prenylphenols. *Eur. J. Pharm. Sci.* 53, 55-61.
- Zanoli, P., Rivasi, M., Zavatti, M., Brusiani, F., Baraldi, M., 2005. New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *J. Ethnopharmacol.* 102, 102-106.
- Zanoli, P., Zavatti, M., Rivasi, M., Brusiani, F., Losi, G., Puia, G., Avallone, R., Baraldi, M., 2007. Evidence that the β-acids fraction of hops reduces central GABAergic neurotransmission. *J. Ethnopharmacol.* 109, 87-92.
- Zanoli, P., Zavatti, M. 2008. Review-Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J. Ethnopharmacol.* 116, 383-396.

Şeytan Pençesi

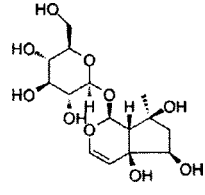
Harpagophytum procumbens DC. ex Meiss.

Şeytan pençesi (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meiss., Dewil's Claw), Pedaliaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Angola, Botsvana, Namibya ve Kuzey Afrika'da yetişir (Gruenwald *ve ark.,* 2000). Türkiye'de yetişmez. Bitkinin kökü drog olarak kullanılır (Harput, 2017; Demirezer *ve ark.*, 2022).

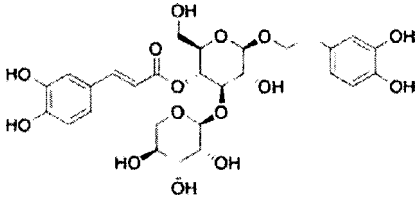
Şeytan pençesi bitkisinin kökünde başlıca iridoitler (harpagozit, prokumbit, harpajit, *p*-kumaroil) fenil etanoitler (akteozit, izoakteozit) flavonoitler (kemferol, luteolin), triterpenler, saponinler ile stakiyoz, rafinoz, sakkaroz, glukoz gibi şekerler bulunur. Bunlara ilave olarak *n*-alkanlar, aromatik asitler ve fitosterolleri de içermektedir (Bisset, 1994; ESCOP Monographs, 2003; McGregor *ve ark.*, 2005; Qi *ve ark.*, 2006) (Şekil 1).



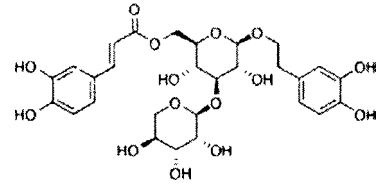
Harpagozit



Harpajit



Aktèozit



İzoakteozit

Şekil 1. Şeytan pençesi (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meiss.) kökünde bulunan bazı önemli bileşikler

Kökler iştah açıcı, koleretik, antiflojistik, antienflamatuvar ve hafif analjezik etkilidir (ESCOP Monographs, 2003; Gruenwald *ve ark.* 2000; WHO Monographs, 1999). Kireçlenme (osteoartrit), bel ağrısı, âdet sancısı (menstrual ağrılar), iştah kaybı, hazımsızlık (dispepsi) ve yaşlılıktan kaynaklanan şikayetlerde destekleyici olarak kullanılır (Blumental *ve ark.,* 1998; ESCOP Monographs, 2003; Gruenwald *ve ark.,* 2000). Merhem halinde deri yaralanmaları ve hasarlarında da kullanımı vardır (Grant *ve ark.*, 2007; Gruenwald *ve ark.,* 2000).

Osteoartrit tedavisinde etanollü-sulu veya sulu ekstresi, bel ağrısı tedavisinde kuru ekstre, iştah kaybı ve hazımsızlık tedavisinde dekoksiyon şeklinde kullanılır (Blumenthal *ve ark.,* 1998).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Klinik çalışmalarda herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Ancak *in vitro* tarama testlerinde *Harpagophytum procumbens* preparatlarının sitokrom P450 enzimlerini oldukça yüksek konsantrasyonlarda inhibe edebileceği gözlenmiştir (Unger *ve* Frank, 2004). Diğer taraftan 2009 yılında *H. procumbens*'in ticari preparatları kullanılarak insan böbreği proksimal tübül hücre hattı (HK-2) üzerinde yapılan bir *in vitro* çalışmada, bu ürünlerin ilaç metabolizmasında önemli bir protein olan P-glukoprotein aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur (Romiti *ve ark.*, 2009). Bu sonuçlar *H. procumbens*'in ilaç etkileşmeleri yönünden izlenmesi gerektiğini göstermektedir. Şeytan pençesinin inotropik ajanları inhibe edici özelliği bulunmaktadır ve kalp atış hızını yavaşlatır (Posadzki *ve ark.*, 2013). Enflamatuvar mediyatörlerin salımını ve araşidonik asit metabolizma yollarını inhibe etmesine rağmen şeytanpençesi ve ibuprofen arasında herhangi bir etkileşim bulunmamıştır. Kalp sorunları olanlar veya tansiyon hastaları şeytan pençesi bitkisinin kalp atışını, kalp atış hızını ve kan basıncını etkileyebileceğini, kalp ve dolaşım bozukluğu olan kişilerde zararlı olabileceğini göz ardı etmemelidir. Antiaritmik ajanlarla sinerjistik etkiye sahiptir. Antikoagülanlar, ağrı kesiciler, kalp ilaçları (örn. digoksin) ve mide asidi ilaçları (örn. famotidin) ile etkileşime girdiği bildirilmiştir. Kan sulandırıcı ilaçlarla (özellikle aspirin, varfarin veya klopidogrel) eşzamanlı şeytan pençesi kullanılması kanama riskini artırabilir. Diyabet ilaçları ile şeytan pençesi birlikte kullanıldığında kan şekerini düşürebilir. Steroit olmayan antiinflamatuvarlar (NSAID) ilaçlar (aspirin, ibuprofen, naproksen,

selekoksib, diklofenak, indometasin, meloksikam vd.) ile şeytanpençesi etkileşebilir, bazı antibiyotiklerin etkisini artırabilir. (Brendler *ve ark.*, 2006; drugs.com; Grant *ve ark.*, 2007; Shaw *ve ark.*, 1997; Vlachojannis *ve ark.*, 2008).

SONUÇ

Bugüne kadar şeytan pençesi bitkisinin ilaçlarla etkileşimi konusunda yapılmış herhangi bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmalar *in vitro* düzeyde kalmıştır. Ancak bu durum mutlaka hiçbir etkileşimin olmadığı anlamına gelmemelidir. İlaçlarla eşzamanlı kullanıldığında mutlaka hekime bildirilmelidir.

Kaynaklar

- Bisset, N.G. 1994. Max Wictl's *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, CRC Press, Boca Raton, FL.
- Blumenthal, M., Busse, W.R., Goldberg, A., Gruenwald, J., Hall, T., Riggins, C.W. 1998. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines.* Austin, TX: American Botanical Council. (ISBN: 0-96555550X).
- Brendler, T., Gruenwald, J., Ulbricht, C., Basch, E. 2006. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Herb. Pharmacother.* 6, 89-126.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz., T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, FN. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- drugs.com/mtm/devil-s-claw.html
- ESCOP Monographs. 2003. 2nd ed., Thieme, New York, NY.
- Grant, L., McBean, D.E., Fyfe, L., Warnock, A.M. 2007. A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens*, *Phytother. Res.* 21, 199-209.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. (Eds.). 2000. *PDR for Herbal Medicines*, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-56363-361-2).
- Harput, Ü.Ş. 2017. *Harpagophytum procumbens* – Şeytan pençesi, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler) *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri,* 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- McGregor, G., Fiebich, B., Wartenberg, A., Brien, S., Lewith, G., Wegener, T. 2005. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*), An anti-inflammatory herb with therapeutic potential, *Phytochem. Rev.* 4, 47-53.
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. 2013. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69, 295-307.

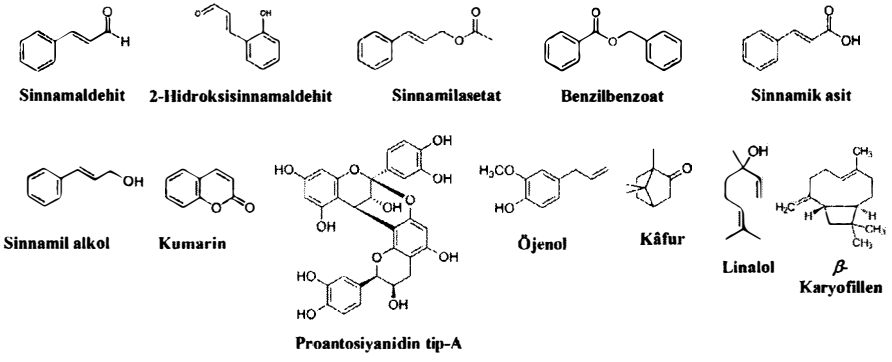
- Romiti, N., Tramonti, G., Corti, A., Chieli, E. 2009. Effects of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) on the multidrug transporter ABCB1/P-glycoprotein, *Phytomed.* 16, 12, 1095-1100. doi: 10.1016/j.phymed.2009.05.001.
- Qi, J., Zhou, J., Chen, L., Chen, J., Yu, B., Qiu, S. 2006. Study on chemical constituents in tuber of *Harpagophytum procumbens* D.C. *Zhongguo Yaoxue Zazhi*, 41, 1613-1615.
- Shaw, D., Leon, C., Kolev, S., Murray, V. 1997. Traditional remedies and food supplements: a five year toxicological study (1991-1995). *Drug Saf.* 17, 342-356.
- Unger, M., Frank, A. 2004. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. *Rapid Commun. Mass Spectrom*, 18, 2273-2281.
- Vlachojannis, J., Roufogalis, B.D., Chrubasik, S. 2008. Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain, *Phytother. Res.* 22, 149-152.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*, 1999. Vol. 1, World Health Organization, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).

Tarçın
Cinnamomum Schaeff. türleri

Tarçın (*Cinnamomum* Schaeff.) türleri, Lauraceae familyasına kayıtlı olan ağaçlardır. Bu türler arasında Çin tarçını [*C. cassia* (L.) J. Presl, Cassia Cinnamon, Chinese Cinnamon; Sin. *C. aromaticum* Nees,], Seylan tarçını (*C. verum* J. Presl, Common cinnamon, Ceylon Cinnamon; Sin. *C. zeylanicum* Blume) ve Sumatra tarçını [(*C. burmanni* (Nees & T. Nees) Blume] tıbbi amaçlarla kullanılır. Uzun yıllardan beri tarçın türlerinin genç gövde ve dal kabukları, içerdikleri ana bileşik olan sinnamaldehitten dolayı koku ve tat verici amaçla baharat olarak tüketilir (Baytop, 2021; Dugoua *ve ark.*, 2007; Friedman *ve ark.*, 2000). Türler kimyasal bileşimleri ve farmakolojik aktivite çalışmaları yönünden kendi başlıklarında derlenmiş; tür belirtilmeden yapılan çalışmalar ise ayrı bir başlık altında verilmiştir.

Çin tarçını (*Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl)

Güneydoğu Asya'da yetişen Çin tarçınının genç gövde ve dal kabukları kurutulduktan sonra hem baharat hem de Ayurveda ve Çin tıbbı başta olmak üzere tüm dünyada hazımsızlık, gastrit (mide iltihabı), dismenore (âdet sancısı), diyabet (şeker hastalığı) ve iltihaplı hastalıklarda kullanılır (Modak *ve ark.*, 2007, WHO Monographs, 1999; Zhang *ve ark.*, 2019). Kabuklarda başlıca uçucu yağ bulunur. Uçucu yağda major bileşikler olarak sinnamaldehit, 2-hidroksisinnamaldehit, sinnamilasetat ve benzil benzoat; sinnamik asit, sinnamil alkol, linalol, kâfur, öjenol, kumarin ve β-karyofillen ise minor bileşikler olarak tespit edilmiştir (Şekil 1). Kabuklarda reçine, oligomerik prosiyanidinler, tanen ve müsilaj da bulunur (Choi *ve ark.*, 2001; He *ve ark.*, 2005; Liyanage *ve ark.*, 2007).



Şekil 1. Çin tarçını (*Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl) kabuklarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Çin ve Ayurveda tıbbında ticarette çoğunlukla tür isimleri belirtilmeden kullanılmaktadır (Modak *ve ark.*, 2007).

Kabuklardan hazırlanan çay ve sulu-etanol ekstreleri mide bağırsak şikayetlerinde, ishalde ve kan şekerini düşürücü amaçlarla yararlanılır (Baytop, 2021; Dugoua *ve ark.*, 2007). Uçucu yağ mide bağırsak şikayetlerinde, ağrıyı hafifletmek üzere ağrılı âdet ve romatizmada kullanılır. Kabuklar ve uçucu yağ, aşırı duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara ve cilt üzerinde irritasyonlara sebep olabilir (Perry *ve ark.*, 1990). Kabuklar içerdiği kumarin nedeniyle karaciğerde hasar meydana getirebilir (Demirezer *ve ark.*, 2019). Çin tarçını kabuklarının sulu ekstresinde bulunan antioksidan polifenollerden proantosiyanidin tip-A polimeri, insülin benzeri aktivite göstererek glukoz metabolizmasını 20 kat artırmaktadır (Anderson *ve ark.*, 2004; Lin *ve ark.*, 2003). Çin tarçını kabuklarının antienflamatuvar, analjezik, antidiyabetik, antibakteriyal, antiviral ve immünoregülatör etkilere sahip olduğu *in vitro* çalışmalarla belirlenmiştir (drugs.com.; webmd.com.; Zhang *ve ark.*, 2019).

Cinnamomum cassia sulu ekstresinin antienflamatuvar etkisi farelerde incelenmiştir. Sulu ekstrede bulunan polifenollerin *in vitro* olarak tümör nekröz faktör-α (TNF-α) ve interlökin-6'yı (IL-6) inhibe ettiği belirlenmiştir. Sulu ekstre farelere 20, 100 ve 500mg/kg dozda oral olarak 6 gün verilmiş, 7'nci gün 1,3 mg/kg bir lipopolisakkarit fraksiyonu intraperitoneal (*i.p.*) olarak uygulanmıştır. Sulu ekstre serumda TNF-α ve IL-6'yı azaltmıştır. Referans olarak 5 mg/kg deksametazon *i.p.* ve 18

saat sonra da lipopolisakkarit uygulanmıştır. Lipopolisakkarit enjeksiyonundan 1 saat sonra alınan kanda lipolisakkarit ile artan TNF-α ve IL-6 düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir (Hong *ve* ark., 2012).

Çin tarçını kabuklarından hazırlanan sulu ekstrenin seratoninden kaynaklanan ülsere olan etkisi Tanaka *ve ark.* tarafından incelenmiştir (Tanaka *ve ark.*, 1989). Bu amaçla ekstreden izole edilen etkiden sorumlu bileşik olan 3-(2-hidroksifenil)-propanoik asidin mide ülserine karşı etkisi, ülser oluşturulan sıçanlarda incelenmiştir. Sıçanlara 3-(2-hdroksifenil)-propanoik asidin serum fizyolojikteki çözeltisinden 40 μg/kg dozda damar içine (*i.v.*) verilmiştir. 30 dakika sonra sıçanlarda fenilbutazon, aspirin, indometazin ve stres (su ve etanol) ile oluşturulan ülserlerde mide suyu, mide asidi ve pepsin değerleri ölçülerek %inhibisyonları hesaplanmıştır. Referans olarak 1 mg/kg atropin, 1 mg/kg famotidin ve 50 mg/kg simetidin kullanılmıştır. 3-(2-hdroksifenil)-propanoik asit, fenilbutazon ile oluşturulan ülseri %46,5 (atropin %32,9); etanol ile oluşturulan stres ülserini, %52,7; su ile oluşturulan stres ülserini ise %42,5 (simetidin %64) oranında inhibe etmiştir. Aspirin ülserinde %22,5 ve indometazin ülserinde %25,1 (Famotidin %81,7) olan inhibisyon değerleri, aspirin ve indometazin ile oluşturulan ülserlerde iyileşme olmadığını ifade etmektedir. 3-(2-hidroksifenil)-propanoik asidin prostaglandin B2 biyosentezini uyardığı *in vitro* olarak belirlenmiş ve antiülserojenik etkisinin prostaglandin benzeri olabileceği düşünülmüştür (Tanaka *ve ark.*, 1989). Fruktoz ile diyabet oluşturulan sıçanlara 3 hafta süre ile günde 300 mg/kg Çin tarçını sulu ekstresi ilave edilen içme suyu verilmiştir. *İnsülin reseptör kinaz*ın arttığı, tirozin fosforilasyonun, insulin direncinin azaldığı ve glukoz kullanımının arttığı saptanmıştır (Qin *ve ark.*, 2004).

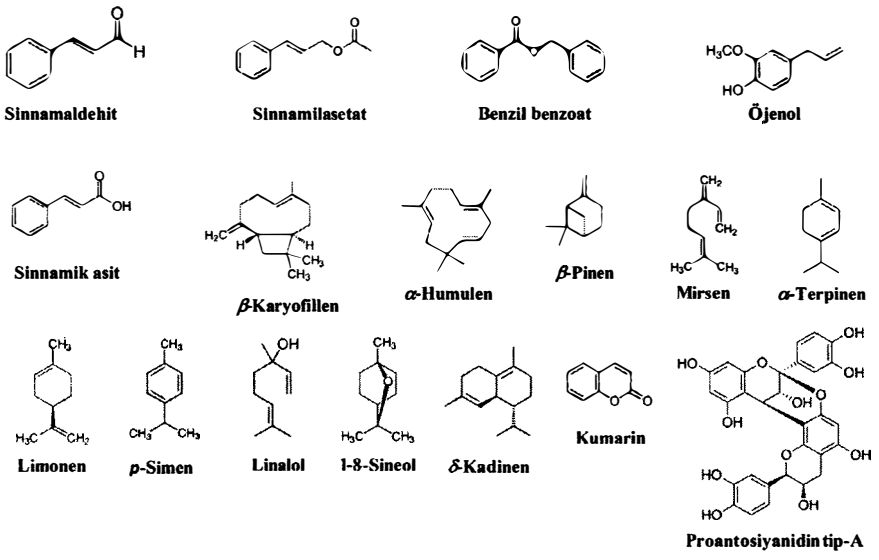
Farklı etnik gruplardan oluşan tip 2 diyabeti olan ve glikolize hemoglobin (HbA_{1C}) değeri %7'den fazla olan 109 hastada yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada bireylere 500 mg *C. cassia* içeren kapsüller günde 1 g olmak üzere 90 gün süreyle verilmiştir. Bu süre sonunda HbA_{1C} %8,47 den %7,64 e düşmüştür. Kontrol grubunda ise başlangıçta %8,28 olan HbA_{1C}, tarçın kullanımından sonra %7,91 değerine düşmüştür. Yapılan değerlendirmede tarçın kabuğu verilen grupta HbA_{1C} değerinde %0,83, diyetine dikkat eden kontrol grupta ise %0,37'lik bir farkın olması, bu çalışmada tarçın kabuklarının kan şekeri düzeyine belirgin bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

Bu sonuçlara bakılarak günlük dozun az olmasının da etkili olabileceği belirtilmiştir (Crawford, 2009). Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir diğer çalışmada, yine farklı etnik gruplardan oluşan tip 2 diyabetli ve HbA_{1C} değeri %7' den fazla olan 58 hastaya 500 mg *C. cassia* içeren kapsüller günde 2 g olmak üzere 12 hafta süreyle verilmiştir. Bu süre sonunda HbA_{1C} %8,22 den %7,86 ya düşmüştür (plasebo %8,55). Bu hastaların sistolik kan basıncı 132,6 dan 129,2 mm-Hg ya, diyastolik kan basıncının ise 85,2 den 80,2 mm-Hg ya düştüğü (plaseboda sistolik 134,5; diyastolik 86,8) belirlenmiştir (Akilen *ve ark.*, 2010, 2013). Ancak bu sonuçların daha fazla sayıdaki hasta üzerinde yapılacak çalışmalar ile doğrulanmasının gerektiği sonucuna varılmıştır. Tip 2 diyabet hastası olan 59 bireye 400 mg *C. cassia* içeren kapsüller günde 1200 mg olmak üzere 12 hafta süreyle verilmiştir. Bu süre sonunda HbA_{1C} değeri %7,4, sistolik kan basıncı 140,8, diyastolik kan basıncı 78,6 mm-Hg, nabız 73; kontrolde ise bu değerler sırasıyla %7,7, 130,7, 75 ve 75,3 olarak ölçülmüştür. (Wainstein *ve ark.*, 2011). Bir diğer klinik çalışmada, tip 2 diyabetli 65 hasta gruplara ayrılmış ve gruplara 4 ay süre ile 112 mg *C. cassia* sulu ekstresini (1 g *C. cassia* kabuklarından su ile hazırlanan) içeren kapsüllerden ayrı ayrı günde toplam 1, 3 ve 6 g verilmiştir. Günlük dozu 3 g olarak alan grupta, açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri arasındaki farkın %10,3 oranında (kontrol %3,4) düştüğü belirlenmiştir. Fakat bireylerin HbA_{1C} ve lipit parametrelerinde (toplam kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit) belirgin bir farklılık tespit edilmemiştir (Mang *ve ark.*, 2006). Khan *ve ark.* tarafından Pakistan'da yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, tip 2 diyabetli 60 hasta gruplara ayrılmış ve gruplara 40 gün süreyle 500 mg *C. cassia* içeren kapsüllerden günde toplam 1, 3 ve 6 g dozda verilmiştir. Bu süre sonunda günde 6 g doz verilen deneklerin plazma serum glukoz, trigliserit, LDL ve toplam kolesterol düzeylerinin başlangıç değerleri ile arasında sırasıyla %18-29, %23-30, %7-27 ve %12-26 oranlarında belirgin bir azalma belirlenmiştir (Khan *ve ark.*, 2003). Menopoz döneminde olan tip 2 diyabet hastası 25 kadına 500 mg *C. cassia* içeren kapsüllerden günde toplam 1,5 g dozda 6 hafta süreyle verilmiştir. Bu süre sonunda deneklerin serum glukoz, insulin, toplam kolesterol ve LDL değerlerinde kontrole göre belirgin bir iyileşme tespit edilmemiştir. Bu sonuçların verilen dozun yeterli olmamasından kaynaklanabileceği görüşü bildirilmiştir (Vanschoonbeek *ve ark.*, 2006). Oral glukoz testine

uygun olarak yaş ortalaması 26,1, vücut kitle indeksi 24,5±0,3 kg/m^2 olan 7 sağlıklı bireye sabah 5 g *C. cassia* içeren kapsül verilmiş, kontrol grup ve 12 saat önce *C. cassia* kapsülleri alan bireylerden 0, 30, 60, 90 ve 120 dakika aralıklarla alınan kan örneklerinde ölçülen toplam glukoz plazma konsantrasyonunun (AUC) %13 ve 12 saat önce verilen grupta ise %10 oranında azaldığı belirlenmiştir. Sabah ve 12 saat önce verilen *C. cassia* kapsüllerinin glisemik indeks ve insülin duyarlılığı üzerinde etkisinin bulunduğu gösterilmiştir (Soloman *ve* Blannin, 2007). Farklı etnik popülasyonlara (Kafkas, Amerikalı-yerli, Afro-Amerikan, İspanyol ve Asya) mensup, HbA_{1C} değeri %6'nın üzerinde olan insülin kullanmayan 58 tip 2 diyabet hastasına 500 mg *C. cassia* içeren kapsüller günde 2 defa, toplam 1 g dozda 3 ay süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda bireylerin kan örneklerinde glukoz, toplam kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve insülin düzeyleri ölçülmüş ve kontrol grubu ile aralarında belirgin bir farkın bulunmadığı belirlenmiştir. Popülasyonlara göre farkın ve ayrıca günlük tarçın dozunun yetersiz olabileceği düşünülmüştür (Blevins *ve ark.*, 2007).

Cinnamomum verum J. Presl (Seylan tarçını)

Vatanı Sri Lanka olan Seylan tarçını, Güneydoğu Asya ve Madagaskar'da kültürü yapılarak genç gövde ve dal kabukları soyulduktan sonra kurutulup, hem baharat hem de tıbbi amaçlarla kullanılmak üzere ihraç edilir. Kabuklarda sekonder metabolit olarak başlıca uçucu yağ bulunur. Uçucu yağda ana bileşikler olarak sinnamaldehit, sinnamilasetat, benzil benzoat, öjenol, β-karyofillen ve α-humulen; minor olarak da β-pinen, mirsen, α-terpinen, limonen, *p*-simen, linalol, δ-kadinen, 1,8-sineol bulunur. Ayrıca kabuklarda oligomerik prosiyanidinler, sinnamik asit (Liyanage *ve ark.*, 2017; Senanayake *ve ark.*, 1978), pentasiklik diterpenler, şekerler, tanen, müsilaj ve eser miktarda da kumarin bulunur (Jayaprakasha *ve* Rao, 2011). Çin tarçınından farklı olarak öjenol fazla miktarda, kumarin ise eser düzeydedir (Şekil 2).



Şekil 2. Seylan tarçını (*Cinnamomum verum* J. Presl) kabuklarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Seylan tarçını, geleneksel Çin ve Ayurveda tıbbının yanı sıra tüm dünyada hazımsızlık, gastrit, dismenore, diyabet ve iltihaplı hastalıklarda kullanılır. Kabuklardan hazırlanan çay ve sulu-etanol ekstrelerinden mide-bağırsak şikayetlerinde, ishalde ve kanda şeker düzeyini düşürücü amaçlarla yararlanılır (Baytop, 2021; Demirezer *ve ark.*, 2019; Elgin Cebe *ve* Aktar, 2017; EMA Monographs, 2011; titck.gov.tr; WHO Monographs, 1999). Kabuklardan elde edilen uçucu yağ mide-bağırsak rahatsızlıklarında, ağrıyı hafifletmek üzere ağrılı âdet ve romatizmada, depresyon ve sinirsel gerilimlerde, ağız-boğaz enfeksiyonlarında, diş plağı oluşumunu önlemek üzere ağız çalkalama sularında; ayrıca cilt hasar ve hastalıklarında yararlanılan aromaterapötiklerin bileşiminde bulunur (Demirezer *ve ark.*, 2021, 2022a-e, 2023; Hussain *ve ark.*, 2019; Quale *ve ark.*, 1996). Kabuklar ve uçucu yağa aşırı duyarlı kişilerde alerjik ve cilt üzerinde irritasyonlara sebep olabilir (Perry *ve ark.*, 1990). Kumarin miktarı çok az miktarda olduğu için karaciğer hasarı oluşmamaktadır (EFSA, 2008).

Seylan tarçını kabuklarından hazırlanan sulu ekstrenin (5 g kabuk tozu, 50 mL su) Alzheimer hastalığının nedenleri arasında bulunan *tau*

proteinlerinin agregasyonunu *in vitro* olarak inhibe ettiği saptanmıştır. İnhibisyonun muhtemelen sulu ekstrede bulunan proantosiyanidin tip-A polimeri ve sinnamaldehitten kaynaklandığı düşünülmüştür (Peterson *ve ark.*, 2009).

Seylan tarçını kabuklarından su ile hazırlanan ve sinnamaldehit üzerinden standardize edilen ekstre, streptozosin ile öğrenme fonksiyonları giderilmiş sıçanlara 100 ve 200 mg/kg dozda 20 gün oral olarak (*p.o*) verilmiştir. Tarçın ekstresinin Alzheimer tipi oluşturulan demansta sıçanların öğrenme yeteneklerinde referans olarak kullanılan donepezile oranla belirgin bir iyileşme gösterdiği ve iyileşmenin tarçın ekstresinin hem antioksidan hem de asetikolinesterazı inhibe etmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (Malik *ve ark.*, 201 Momtaz *ve ark.*, 2008). Seylan tarçını kabuklarından izole edilen sinnamaldehit, streptozosin ile diyabet oluşturulan sıçanlara 5, 10, 20 mg/kg dozda 45 gün süre ile *p.o* olarak verilmiştir. 20 mg/kg dozda sinnamaldehit verilen grupta 346,4 olan glukoz değerinin 45 gün sonra 127,4'e düştüğü; diyabetik kontrol grupta ise 341,9 olan glukozun 45 gün sonra 431,0'e yükseldiği ve referans olarak verilen glibenklamid grubunda ise 305,3±14,9 dan 119,6'e düştüğü görülmüştür. Tarçın kabuklarının antidiyabetik etkisinin sinnamaldehitten kaynaklandığı ve antidiyabetik ilaçların etkisini artırabileceği belirtilmiştir (Subash *ve ark.*, 2007, Zhu *ve ark.*, 2017). Seylan tarçını kabuklarının sulu ekstresinin (50 g kabuktan hazırlanmış) antidiyabetik ve lipit parametreleri üzerindeki etkisi, streptozosin ile diyabet oluşturulan 26 sıçanın içme suyuna 16 saat süre ile 200 mg/kg olarak ilave edilmiştir. Bu süre sonunda başlangıç değerlerine oranla glikojenin %172,3 arttığı; total kolesterolün %12,5, trigliseritin %23,86, LDL-kolesterolün %14,96, VLDL-kolesterolün %20 azaldığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, tarçın suyunun *glukoz-6-fosfatdehidrogenaz* ve glikojen düzeylerinin artmasını sağlayarak antidiyabetik ve hipolipidemik etkilerinin bulunduğunu göstermiştir (Hassan *ve ark.*, 2012). Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanların kullanıldığı bir diğer çalışmada, Seylan tarçını kabuklarının 120 mg sulu ekstresi 1 mL distile su içinde *p.o* olarak metal bir tüple 30 gün süre ile mideye verilmiştir. Kontrol, diyabetik ve tarçın suyu verilen diyabetik gruplardaki sıçanlardan başlangıç ve 30 gün sonra alınan kan örneklerinde glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit değerlerinde belirgin bir azalma, HDL kolesterolde ise artış belirlenmiştir. Ayrıca sıçanların vücut kitle

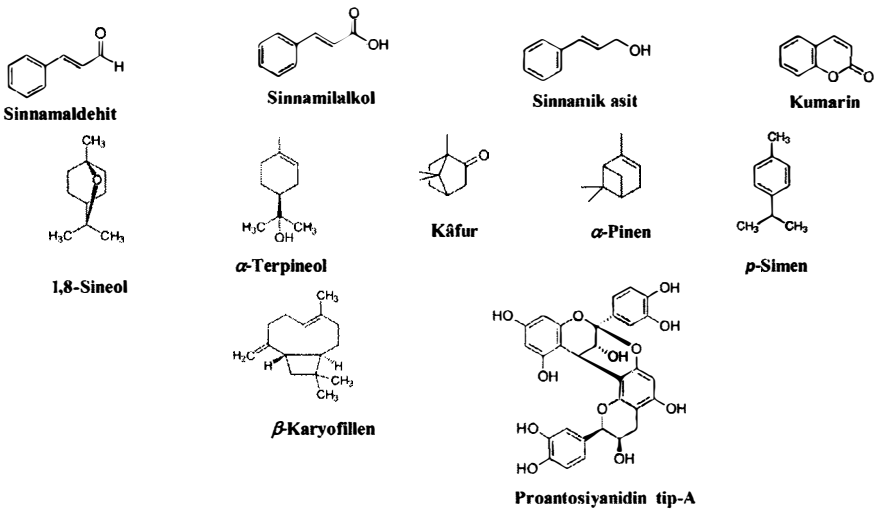
indekslerinin de başlangıç değerlerine oranla azalması sıçanların daha az besine gereksinim göstermelerine bağlanmıştır (Ranasinghe *ve ark.*, 2012). Javed *ve ark.* tarafından yapılan bir çalışmada, Seylan tarçını kabuklarının 48 adet beyaz tavşanda lipit düşürücü etkisi referans olarak kullanılan simvastatin ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. 0,5 g/kg, 0,75 g/kg kabuk tozu ve 750 mg/kg kabukların metanol ekstresi tavşanlara günde 500 mg/kg, 20 mg, simvastatin tabletleri ise 0,6 mg/kg dozda *p.o* olarak verilmiştir. 750 mg/kg dozda verilen metanol ekstresinin total lipit, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol değerlerinde sırasıyla %64, %60, %69, %62 oranında azalma, HDL kolesterolde ise %53 artış oluşturduğu belirlenmiş ve bu değerlerin simvastatine eşdeğer olduğu görülmüştür. Diğer taraftan 500 mg/kg ve 750 mg/kg kabuk tozlarının 750 mg/kg metanol ekstresine göre, ölçülen parametrelerde daha az değişiklik yaptığı; 250 mg/kg kabuk tozu ve kabukların sulu ekstresinin ise parametrelerde etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Javed *ve ark.*, 2012). Seylan tarçını kabuklarının metanollü ekstresi (50 g kabuktan 250 mL metanol ile hazırlanan) streptozosin ile diyabet oluşturulan 18 sıçanda, ekstrenin *α-glukozidaz* enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Shihabudeen *ve ark.*, 2011). Seylan tarçını kabuklarının sulu ekstresinin yara iyileştirici etkisi, kesi ile yara oluşturulan 24 sıçanda incelenmiştir. %1,5 ve %3'lük sulu ekstrelerin 3, 6, 9 ve 14'üncü günlerde yara iyileşme hızının, plaseboya göre yaraların ölçülen büyüklükleri ile karşılaştırılmıştır. %3'lük sulu ekstre ile yaranın küçüldüğü; %1,5'lik sulu ekstrenin ise daha az etkili olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar %3'lük sulu ekstrenin daha etkili olduğunu göstermiştir (Farahpour *ve* Habibi, 2012).

Seylan tarçını kabuklarından hazırlanan çayın (30 mL'de 100 mg kabuk tozu) siyah çay ve kontrol grubu ile antioksidan aktivite açısından karşılaştırılması 54 sağlıklı gönüllü üzerinde incelenmiştir. 2 hafta sonunda tarçın çayı verilen bireylerin kanlarında tiollerin miktarının arttığı, lipit peroksidasyonun azaldığı belirlenmiştir. Kontrol ve siyah çay gruplarına göre tarçın çayının daha güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Ranjbar *ve ark.*, 2006). Seylan tarçını kabuklarının glisemik indikatörlere ve lipit profiline etkisi, insüline bağımlı olmayan 44 hasta üzerinde incelenmiştir. Bireylere günde 3 g Seylan tarçını kabukları toz halinde 8 hafta süreyle verilmiştir. Bu süre sonunda hastaların kan analizlerinde plaseboya göre açlık kan şekerinde %9,2,

HbA_{1C} de %6,12, ve trigliseritte %15,38 azalma tespit edilmiştir. Lipit parametrelerinde (toplam kolesterol, LDL, HDL ve apolipoprotein A1 ve B) ve kan basıncında iyileşme olmamıştır. Bu sonuçların tarçın miktarına ve kullanım süresine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Vafa *ve ark.*, 2012). 1 g Seylan tarçını kabuklarının sulu-etanollü ekstresinin α-*amilaz* enzimi inhibitorü (IC_{50}= 25 mg/mL *in vitro* sonuç) etkisinden hareketle 18 sağlıklı gönüllüye 12,5mg/kg dozda verilerek tokluk kan şekeri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bireylerden 0-120 dakika aralığında alınan kan örneklerinde tokluk kan şekerinin %14,8 oranında azaldığı (kontrol grupta %21,2) belirlenmiştir (Beejmohun *ve ark.*, 2014). Tip 2 diyabet hastalarında Seylan tarçını kabuklarının glisemik indikatörler ve antioksidan etkilerini incelemek amacıyla 44 tip 2 diyabet hastasına günde 3 kez 1000 mg kabuk tozunun mikrokristalselüloz ile hazırlanan kapsülleri, günde toplam 3 g olarak 8 hafta süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda ölçülen açlık kan şekeri, insulin, HbA_{1C}, insulin rezistansı ve antioksidan parametreleri ile kontrol grup değerleri arasında belirgin bir farkın bulunmadığı görülmüştür (Talaei *ve ark.*, 2017).

***Cinnamomum burmanni* (Nees & T. Nees) Blume (Sumatra tarçını)**

Güneydoğu Asya'da yetişen, Endonezya ve Filipinler'de kültürü yapılan Sumatra tarçınının genç gövde ve dal kabukları, kurutulduktan sonra hem baharat hem de geleneksel olarak hazımsızlık, bulantı, öksürük ve diyarede kullanılmıştır (Al-Dhubiab, 2012, WHO Monographs, 1999). Kabuklarda başlıca uçucu yağ bulunur. Uçucu yağda sinnamaldehit, sinnamil alkol, sinnamik asit ve kumarin majör; 1,8-sineol, α-terpineol, kâfur, α-pinen, β-karyofillen ve *p*-simen minor bileşikler olarak tespit edilmiştir (Şekil 3). Kabuklarda reçine, şekerler, oligomerik proantosiyanidin tip A, tanen, pektin ve müsilaj da bulunur (Al-Dhubiab, 2012).



Şekil 3. Sumatra tarçını (*Cinnamomum burmanni* (Nees & T. Nees) Blume) kabuklarında ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Kabukların antimikrobiyal, karminatif, antienflamatuvar, analjezik, antioksidan ve antidiyabetik etkileri *in vitro* olarak belirlenmiştir (Al-Dhubiab, 2012). *C. burmanni* kabuklarının sulu ekstresini (polifenol tip-A polimeri üzerinden standardize edilmiş) içeren Cinnulin PF® isimli müstahzarın 500 mg'lık kapsülleri 12 hafta süreyle diyabet hastası olmayan (prediyabetik) 22 bireye verilerek metabolizmaları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Belirli aralıklarla alınan kan analizlerinde kontrole göre açlık kan şekerinde %8,4 azalma, sistolik kan basıncında %3.8 düşme, yağsız vücut kitlesinde %1,1 artma ve vücut yağında %0,7 azalma belirlenmiştir (Ziegenfuss *ve ark.*, 2006).

Türü belirtilmeyen tarçın kabukları üzerinde yapılan çalışmalar

Tarçın kabuklarının su ve etanol ekstrelerinin karaciğer hasarlarındaki etkileri karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlarda incelenmiştir. Çalışmada su ve etanol ekstreleri 200 mg/kg dozda oral olarak 7 gün süre ile sıçanlara verilmiştir. Etanol ekstresi verilen sıçanların kanlarında malonildialdehit düzeyinin yükseldiği, *süperoksit dismutaz* ve *katalaz* düzeylerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Sulu ekstre verilen sıçanlarda ise malonildialdehitin azaldığı, süperoksitdismutaz ve katalazın yükseldiği belirlenmiştir. Etanol ekstresinin sulu ekstreye oranla daha güçlü hepa-

toprotektif olduğu ve bu etkinin polifenollerin antioksidan kapasitesinden kaynaklandığı ve bazı karaciğer hasarlarında tarçın kabuklarının etanol ekstresinden yararlanılabileceği sonucuna varılmıştır (Moselhy *ve* Ali, 2009). Tarçın türlerinin kabuklarındaki ana bileşik olan sinnamaldehitin hipoglisemik etkisi tip 2 diyabetli farelerde incelenmiştir. %5 sinnamaldehit içeren tarçın kabuklarının sulu ekstresi 50, 100, 150 ve 200 mg/kg dozlarda oral olarak 6 hafta süreyle farelere verilmiştir. Bu süre sonunda günde 200 mg/kg doz alan grupta kan glukoz ve HDL değerlerinde belirgin azalma; trigliserit, α-glukozidaz aktivite ve total kolesterol değerlerinde de azalma görülmüştür. Bu veriler, antidiyabetik etkinin sinnamaldehitten kaynaklandığına işaret etmektedir (Kim *ve ark.*, 2006a). Tarçın türlerinden izole edilen 3,4-dihidroksisinnamik asitten hazırlanan naftalen metilesteri, streptozotosin ile diyabet oluşturulan kobaylarda insüline gerek kalmaksızın glukozun atılımını sağlayarak antidiyabetik etki göstermiştir (Kim *ve ark.*, 2006b). Tarçın kabuklarının 15 gün süre kolesterol yönünden zengin beslenen 48 hiperkolesterolemik sıçanlarda referans olarak kullanılan atorvastatin ile karşılaştırmalı olarak lipit parametreleri, karaciğer enzimlerine olan etkisi ve antioksidan kapasitesi incelenmiştir. Kontrol grubuna göre tarçın kabuk tozu verilen grupta trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol, ALT, AST, malonildialdehit, glutatyon değerlerinde belirgin azalma buna karşılık HDL, nitrikoksit, süperoksitdismutaz da belirgin artış olduğu tespit edilmiştir. Bu değerler, atorvastatin ile tarçın kabuk tozunun benzer sahip olduğunu olduğunu göstermiştir (Amin *ve* Abd El-Twab, 2009).

Diyabet adayı (prediyabetik) ve tip 2 diyabet hastası olan 20-70 yaş aralığında ve HbA_{1C} değeri %5,7-6,4 olan 54 bireye, 300 mg tarçın kabuğu ekstresi ve 200 mg *C. bourmani* kabuk tozu içeren 500 mg'lık kapsüller günde 3 defa 12 hafta süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda açlık kan şekeri ve glukoz toleranslarında belirgin bir iyileşme belirlenmiştir (Romeo *ve ark.*, 2020). Tarçın kabuklarının analjezik ve yara iyileştirici etkisi menopoz döneminde 144 kadın üzerinde randomize, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada incelenmiştir. Bireylerin ilgili bölgelerine günde 2 kez %2'lik tarçın kabuk ekstresi (%70 sulu etanol ile hazırlanan kuru ekstre) içeren pomat 10 gün süre ile sürüldüğünde ağrılarında %76 oranında azalma (plasebo %43) olduğu görülmüştür (Mohammadi *ve ark.*, 2014). 80 genç kadına günde 3 g dozda verilen

tarçın kabuk tozunun ise dismenore (âdet sancısı) belirtilerinde belirgin bir azalma oluşturduğu tespit edilmiştir (Jahangirifar *ve ark.*, 2018). Mevsime bağlı alerjisi (alerjik rinit) olan 60 sağlıklı gönüllüde tarçın kabuklarının sulu ekstresinden hazırlanan burun spreyinin 7 gün kullanılması ile plaseboya oranla belirtilerde %54 oranında iyileşme (plasebo %15,6) görülmesinin, bireylerin akyuvar ve nötrofil sayılarındaki azalma ile ilişkili olabileceği şeklinde açıklanmıştır (Steels *ve ark.*, 2019). Tarçın kabukları tip 1 diyabet hastası 72 bireye günde 1 g dozda 90 gün süreyle verilmiştir. Bu süre sonunda hastaların kan örneklerindeki HbA_{1C} değerleri başlangıçta %8,8'ken 90 gün sonunda %8,7 olarak belirlenmiş ve belirgin bir değişikliğin olmadığı görülmüştür (Altschuler *ve ark.*, 2007).

6 g tarçın ilave edilmiş 300 g pirinç puding hazırlanmıştır. 14 kişi üzerinde pudingi yemeden önce ve yedikten sonra 15-90 dakika aralıklarla alınan kan örneklerinde glukoz değerleri ölçülmüştür. Önce %37 olan kan glukozunun puding yedikten sonra %34,5'e düştüğü belirlenmiştir. Bireylerde *insulin reseptör kinaz*ın aktive ve *tirozin fosfataz* enzimlerinin inhibe edilmesiyle insulin fonksiyonlarının iyileştirildiği tespit edilmiştir (Hlebowics *ve ark.*2007). Metabolik hastalıklarda risk faktörleri arasında yer alan polikistik yumurtalık sendromunun metabolik parametrelere etkisinin incelendiği birçok klinik çalışmada, tarçın desteklerinden yararlanılmıştır. Hajimonfarednejad *ve ark.*, tarafından polikistik yumurtalık sendromu olan ve progesteron tedavisi gören; menopoz dönemindeki 80 kadın üzerinde yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, bireylere günde 3 kez 500 mg tarçın türlerinin kabuk tozlarını içeren kapsüller 12 hafta süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda alınan kan örneklerinde HbA_{1C}, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol (<90); insülin direncinde ise (2>5) belirgin bir azalma; HDL kolesterol değerinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Sonuçların tarçın kabuklarında bulunan prosiyanidin tip-A ve sinnamaldehitin *in vitro* olarak belirlenen insülin direncine olan etkisine bağlı olarak oluşabileceği düşünülmüştür (Hajimonfarednejad *ve ark.*, 2018; Heydarpour *ve ark.*, 2020; Kort *ve* Lobo, 2014). Tarçın desteklerinin sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerindeki etkisi de bazı klinik çalışmalarda incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, tarçın desteklerinin sistolik ve diyastolik kan basıncında belirgin bir azalma yaptığı belirtilmiştir (Jamali *ve ark.*, 2020; Mousavi *ve ark.*, 2010).

Tarçın türlerinin etanol ekstrelerinin *Helicobacter pylori*'ye karşı etkisi 23 hasta üzerinde incelenmiştir. Hastalara günde 2 kez 40 mg etanol ekstresi 4 hafta süre ile verilmiştir. Bu süre sonunda C-üre testi ile yapılan ölçümlerde başlangıç ve 4 hafta sonundaki değerler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı; tarçın ekstresi verilen grupta başlangıç değeri 22,3, 4 hafta sonra 23,9 ve kontrol grupta başlangıç değeri 24,4, 4 hafta sonra 25,9 olarak tespit edilmiştir (Nir *ve ark.,* 2000).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Klinik çalışma bulgularında görülen çelişkili sonuçlar; tarçın kabuklarının bileşimi, drog dozlarının standardize olmaması, denekler arasındaki etnik özellikler ve deneklerin metabolizma verilerindeki farklılıklar gibi birçok faktörün etkili olduğunu da göstermiştir (Maierean *ve ark.*, 2017).

Literatürde tarçın kabuklarının ilaçların metabolizasyonunda rolü olan sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri veya taşıyıcı proteinler üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak tarçın kabukları antidiyabetik, antihiperlipidemik ve antihipertansif etkilerinden dolayı destek olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle diyabet, kardiyovasküler hastalık riski olan kişilerin tedavileri sırasında tarçın desteklerini kullanırken dikkatli olmaları gerekir (Willamson *ve ark.,* 2009). Özellikle Çin tarçını kabuklarında bulunan yüksek orandaki kumarinin hepatotoksisiteyi artıracağı göz önüne alınarak ilaçlarla eşzamanlı kullanılmamalıdır (Brancheau *ve ark.*, 2015).

SONUÇ

Tarçın türleri geleneksel tedavi sistemlerinde uzun yıllardan beri başta hazımsızlık olmak üzere çeşitli mide-bağırsak sistemi rahatsızlıklarında, diyabette, antienflamatuvar, analjezik ve ağız-boğaz hijyeninde antiseptik amaçla kullanılmaktadır. Tıbbi amaçlarla Çin ve Seylan tarçını kullanılır. Bilhassa kumarin oranı yüksek olan Çin tarçını karaciğer hasarına sebep olacağından dikkat edilmelidir. Günlük tolere edilen kumarin miktarı 0,1 mg/kg'dır (Choi *ve ark.*, 2000; EFSA, 2008; Perry *ve ark.,* 1990; webmd.com). Ülkemizde ticarette yaygın olarak Seylan tarçını bulunduğundan kumarin riski söz konusu değildir.

Çin, Seylan ve karışım halindeki tarçın kabuklarının metabolizma ile ilgili özellikle diyabet ve kardiyovasküler hastalıklardaki antioksidan,

antidiyabetik ve hipolipidemik etkileri üzerinde yapılan klinik çalışmalarda kullanılan türlerin belirtilmemesi, türlerden hazırlanan farmasötik formülasyonlarda kalite kontrolünün bulunmaması, bireylerin etnik farklılıkları, dozlar, kullanım süreleri, deneylerde kullanılan bireylerin metabolik özellikleri, vücut kitle indeksleri ve beslenme tarzı yönünden farkların bulunması çelişkili sonuçlara neden olmuştur. Tarçın kabuklarında bulunan polifenolik prosiyanidin tip-A polimeri ve uçucu bileşiklerden sinnamaldehitin antioksidan ve insülin benzeri etkilerine bağlı olarak destek amacıyla kullanılan tarçın formülasyonlarının bu bileşikler üzerinden standardize edilmesi doz ve kullanım sürelerinin belirlenmesi yararlı olacaktır. Özellikle antidiyabetik, antihipertansif, antiperlipidemik ve antihepatotoksik ilaç tedavisi gören hastalar tarçın desteklerini alırken dikkatli olmalıdır (Baker *ve ark.*, 2008; Brancheau *ve ark.*, 2015). Muhtemel alerjik reaksiyonlar ve kontakt dermatit nedeniyle aşırı duyarlı kişiler tarafından kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2021). Genellikle iyi tolere edilen bir bitki olmakla beraber yeterli sayıda iyi planlanmış klinik çalışmaların bulunmaması nedeniyle hamilelik ve emzirme dönemlerinde kullanılması önerilmez (EMA Monographs, 2011). Ayrıca 18 yaşın altındaki gençlerde ve çocuklarda da kullanılmamalı ve ameliyatlardan iki hafta önce tarçın preparatlarının tüketimine son verilmelidir.

Kaynaklar

- Akilen, R., Pimlott, Z., Tsiami, A., Robinson, N. 2013. Effect of short-term administration of cinnamon on blood pressure in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *Nutrition,* 29(10), 1192-1196.
- Akilen, R., Tsiami, A., Devendra, D., Robinson, N. 2010. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multiethnic Type 2 diabetic patients in the UK: A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. *Diabetic Med.* 27(10), 1159-1167. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03079.x.
- Al-Dhubiab, B.E. 2012. Pharmaceutical applications and phytochemical profile of *Cinnamomum burmannii*. *Pharmacogn. Rev.* 6(12), 125-131. doi: 10.4103/0973-7847.99946.
- Altschuler, J.A., Casella, S.J., MacKenzie, T.A., Curtis, K.M. 2007. The effect of cinnamon on A1C among adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care,* 30(4), 813-816. doi: 10.2337/dc06-1871.
- Amin, K.A., Abd El-Twab, T.M. 2009. Oxidative markers, nitric oxide and homocysteine alteration in hypercholesterolimic rats: role of atorvastatine and

cinnamon. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2(3), 254-265.

- Anderson, R.A., Broadhurst, C.L., Polansky, M.M., Schmidt, W.F., Khan, A., Flanagan, V.P., Schoene, N.W., Graves, D.J. 2004. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *J. Agric. Food Chem.* 52, 65-70. doi: 10.1021/jf034916b.
- Baker, W.L., Gutierrez-Williams, G., White, C.M., Kluger, J., Coleman, C.I. 2008. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diabetes Care* 31(1), 41-43. doi: 10.2337/dc07-1711.
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Beejmohun, V., Peytavy-Izard, M., Mignon, C., Muscente-Paque, D., Deplanque, X., Ripoll, C., Chapal, N. 2014. Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers. *BMC Complement. Altern. Med.* 14, Article ID. 351. doi: 10.1186/1472-6882-14-351.
- Blevins, S.M., Leyva, M.J., Brown, J., Wright, J., Scofield, R.H., Aston, C.E. 2007. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. *Diabetes Care,* 30(9), 2236-2237. doi: 10.2337/dc07-0098.
- Brancheau, D., Patel, B., Zughaib, M. 2015. Do cinnamon supplements cause acute hepatitis? *Am. J. Case Rep.* 16, 250-254.
- Choi, J., Lee, K.T., Ka, H., Jung, W.T., Jung, H.J., Park, H.J. 2001. Constituents of the essential oil of the *Cinnamomum cassia* stem bark and the biological properties. *Arch. Pharm. Res.* 24(5), 418-423. doi: 10.1007/BF02975187.
- Crawford, P. 2009. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J. Am. Board Fam. Med.* 22(5), 507-512. doi: 10.3122/jabfm.2009.05.080093.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2022a. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-1, Saç, Cilt ve Vücut Bakımı,* Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7479-78-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2022b. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-2, Cilt Hasarları ve Hastalıkları,* Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7479-95-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2022c. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-00-5).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2022d. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-4, Depresyon, Stres ve Kaygı, Performans, Enerji, Odaklanma, Uykusuzluk,* Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-07-4).

- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2022e. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-12-8).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2023. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-6, Ağız, Diş ve Damar Sağlığı, Doğum Öncesi ve Sonrası Bakım, Ödem, Prostat, Sistit,* Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-14-2).
- drugs.com/npp/cinnamon.htm
- Dugoua, J.J., Seely, D., Perri, D., Cooley, K., Forelli, T., Mills, E., Koren, G. 2007. From type 2 diabetes to antioxidant activity: A systematic review of the safety and efficacy of common and cassia cinnamon bark. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 85(9), 837-847. doi: 10.1139/Y07-080.
- Elgin Cebe, G., Aktar, S. 2017. *Cinnamomum verum* - Seylan tarçını, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), *FFD Monografları-Bitkiler ve Etkileri*, 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- EMA Monographs. 2011. EMA/HMPC/246774/2009. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, cortex.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2008. Coumarin inflavourings and other food ingredients with flavouring properties—scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC). *EFSA J.* 6. doi: 10.2903/j.efsa.2008.793.
- Farahpour, M.R., Habibi, M. 2012. Evaluation of the wound healing activity of an ethanolic extract of Ceylon cinnamon in mice. *Vet. Med.* 57, 53-57.
- Friedman, M., Kozukue, N., Harden, L.A. 2000. Cinnamaldehyde content in foods determined by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 48(11), 5702-5709.
- Hajimonfarednejad, M., Nimrouzi, M., Heydari, M., Zarshenas, M.M., Raee, M.J., Jahromi, B.N. 2018. Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Phytother. Res.*, 32(2), 276-283. doi: 10.1002/ptr.5970.
- Hassan, S.A., Barthwal, R., Nair, M.S., Haque, S.S. 2012. Aqueous bark extract of *Cinnamomum zeylanicum*: a potential therapeutic agent for streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus (T1DM) rats. *Tropic. J. Pharm. Res.* 11, 429-435. doi:10.4314/tjpr.v11i3.12.
- He, Z.-D., Qiao, C.-F., Han, Q.-B., Cheng, C.-L., Xu, H.-X., Jiang, R.-W., But, P.-H.P., Shaw, P.-C. 2005. Authentication and quantitative analysis on the chemical profile of cassia bark (cortex cinnamomi) by high-pressure liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 53(7), 2424-2428. doi: 10.1021/jf048116s.
- Heydarpour, F., Hemati, N., Hadi, A., Moradi, S., Mohammadi, E., Farzaei, M.H. 2020. Effects of cinnamon on controlling metabolic parameters of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Ethnopharmacol.* 254, Article ID. 112741. doi: 10.1016/j.jep.2020.112741.
- Hlebowicz, J., Darwiche, G., Björgell, O., Almér, L.O. 2007. Effect of cinna-

mon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 85(6), 1552-6. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1552.

- Hong, J.W., Yang, G.E., Kim, Y.B., Eom, S.H., Lew, J.H., Kang, H. 2012. Anti-inflammatory activity of cinnamon water extract *in vivo* and *in vitro* LPS-induced models. *BMC Complement. Altern. Med.* 12, Article ID. 237. doi: 10.1186/1472-6882-12-237.
- Hussain, Z., Khan, J.A., Rashid, H. 2019. *Cinnamomum zeylanicum* (Darchini): A boon to medical science and a possible therapy for stress-induced ailments. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 29(3), 263-276. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019028867.
- Jahangirifar, M., Taebi, M., Dolatian, M. 2018. The effect of cinnamon on primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 33, 55-60.
- Jamali, N., Jalali, M., Saffari-Chaleshtori, J., Samare-Najaf, M., Samareh, A. 2020. Effect of cinnamon supplementation on blood pressure and anthropometric parameters in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab. Syndr.* 14(2), 119-125. doi: 10.1016/j.dsx.2020.01.009.
- Javed, I., Faisal, I., Rahman, Z., Khan, M.Z., Muhammad, F., Aslam, B., Ahmad, M., Shahzadi, A. 2012. Lipid lowering effect of *Cinnamomum zeylanicum* in hyperlipidaemic albino rabbits. *Pak. J. Pharm. Sci.* 25, 141-147.
- Jayaprakasha, G.K., Rao, L.J. 2011. Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 51(6), 547-562. doi: 10.1080/10408391003699550.
- Khan, A., Safdar, M., Ali, Khan, M.M.A., Khattak, K.N., Anderson, R.A. 2003. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(12),3215-3218.
- Kim, S. H., Hyun, S. H., Choung, S. Y. 2006a. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J. Ethnopharmacol.* 104, 119-123. doi: 10.1016/j.jep.2005.08.059.
- Kim, W., Khil, L. Y., Clark, R., Bok, S. H., Kim, E. E., Lee, S., Jun, H. S., Yoon, J. W. 2006b. Naphthalenemethyl ester derivative of dihydroxyhydrocinnamic acid, a component of cinnamon, increases glucose disposal by enhancing translocation of glucose transporter 4. *Diabetologia,* 49, 2437-2448. doi: 10.1007/s00125-006-0373-6.
- Kort, D. H., Lobo, R. A. 2014. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 211(5), 481-486. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.009.
- Lin, C. C., Wu, S. J., Chang, C. H., Ng, L. T. 2003. Antioxidant activity of *Cinnamomum cassia. Phytother. Res.* 17, 726-730.
- Liyanage, T., Madhujith, T., Wijesinghe, K.G.G. (2017). Comparative study on major chemical constituents in volatile oil of true cinnamon (*Cinnamomum verum* Presl. Syn. *C. zeylanicum* Blum) and five wild cinnamon species grown in Sri Lanka. *Tropical Agr. Res.* 28(3), 270-280. doi: 10.4038/tar.v28i3.8231

- Maierean, S.M., Serban, M. C., Sahebkar, A., Ursoniu, S., Serban, A., Penson, P., Banach, M. 2017. The effects of cinnamon supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Lipidol.* 11(6), 1393-1406. doi: 10.1016/j.jacl.2017.08.004
- Malik, J., Munjal, K., & Deshmukh, R. (2015). Attenuating effect of standardized lyophilized *Cinnamomum zeylanicum* bark extract against streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 26(3), 275-285. doi: 10.1515/jbcpp-2014-0012.
- Mang, B., Wolters, M., Schmitt, B., Kelb, K., Lichtinghagen, R., Stichtenoth, D.O., Hahn, A. 2006. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur. J. Clin. Invest.* 36(5), 340-344. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01629.x.
- Modak, M., Dixit, P., Londhe, J., Ghaskadbi, S., Devasagayam, T.P.A. 2007. Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 40, 163-173.
- Mohammadi, A., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., Mirghafourvand, M., Javadzadeh, Y., Fardiazar, Z., Effati-Daryani, F. 2014. Effects of cinnamon on perineal pain and healing of episiotomy: a randomized placebo-controlled trial. *J. Integr. Med.* 12(4), 359-266.
- Momtaz, S., Hassani, S., Khan, F., Ziaee, M., Abdollahi, M. 2008. Cinnamon, a promising prospect towards Alzheimer's disease. *Pharmacol. Res.* 130, 241-248. doi: 10.1016/j. phrs.2017.12.011.
- Moselhy, S.S., Ali, H.K.H. 2009. Hepatoprotective effect of cinnamon extracts against carbon tetrachloride induced oxidative stress and liver injury in rats. *Biol. Res.* 42, 93-98. doi: S0716-97602009000100009.
- Mousavi, S.M., Karimi, E., Hajishafiee, M., Milajerdi, A., Amini, M.R., Esmaillzadeh, A. 2010. Anti-hypertensive effects of cinnamon supplementation in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 60(18), 3144-3154. doi: 10.1080/10408398.2019.1678012.
- Nir, Y., Potasman, I., Stermer, E., Tabak, M., Neeman, I. 2000. Controlled trial of the effect of cinnamon extract on *Heliobacter pylori. Helicobacter*, 5(2), 94-97.
- Perry, P.A., Dean, B.S., Krenzelok, E.P. 1990. Cinnamon oil abuse by adolescents. *Vet. Hum. Toxicol.* 32, 162-164.
- Peterson, D.W., George, R.C., Scaramozzino, F., LaPointe, N.E., Anderson, R.A., Graves, D.J., Lew, J. 2009. Cinnamon extract inhibits *tau* aggregation associated with Alzheimer's disease *in vitro. J. Alzheimers Dis.* 17, 585-597. doi: 10.3233/JAD-2009-1083.
- Qin, B., Nagasaki, M., Ren, M., Bajotto, G., Oshida, Y., Sato, Y.. 2004. Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by a high-fructose diet. *Horm. Metab. Res.* 36(2), 119-25. doi: 10.1055/s-2004-814223.
- Quale, J. M., Landman, D., Zaman, M. M., Burney, S., Sathe, S. S. 1996. *In vitro* activity of *Cinnamomum zeylanicum* against azole resistant and sensitive *Candida* species and a pilot study of cinnamon for oral candidiasis. *Am. J.*

Chin. Med. 24. 103-109.

- Ranasinghe, P., Perera, S., Gunatilake, M., Abeywardene, E., Gunapala, N., Premakumara, S., Perera, K., Lokuhetty, D., Katulanda, P. 2012. Effects of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. *Pharmacog. Res.* 4, 73-79. doi: 10.4103/0974-8490.94719.
- Ranjbar, A., Ghasmeinezhad, S., Zamani, H., Malekirad, A.A., Baiaty, A., Mohammadirad, A., Abdollahi, M. 2006. Antioxidative stress potential of *Cinnamomum zeylanicum* in humans: A comparative cross-sectional clinical study. *Therapy,* 3(1), 113-117.
- Romeo, G.R., Lee, J., Mulla, C.M., Noh, Y., Holden, C., Lee, B.C. 2020. Influence of Cinnamon on glycemic control in individuals with prediabetes: A randomized controlled trial. *J. Endocr. Soc.* 4(11), Article ID. bvaa094. doi: 10.1210/jendso/bvaa094.
- Senanayake, U.M., Lee, T.H., Wills, R.B.H. 1978. Volatile cnstituents of *Cinnamomum zeylanicum* oils. *J. Agr. Food Chem.* 26, 822-824.
- Shihabudeen, H.M.S., Priscilla, D.H., Thirumurugan, K. 2011. Cinnamon extract inhibits α-glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutr. Metab.* 8, Article ID. 46. doi:10.1186/1743-7075-8-46.
- Solomon, T.P., Blannin, A.K. 2007. Effects of short-term cinnamon ingestion on *in vivo* glucose tolerance. *Diabetes Obes. Metab.* 9(6), 895-901. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00694.x.
- Steels, E., Steels, E., Deshpande, P., Thakurdesai, P., Dighe, S., Collet, T. 2019. A randomized, double-blind placebo-controlled study of intranasal standardized cinnamon bark extract for seasonal allergic rhinitis. *Complement. Ther. Med.* 47, Article ID. 102198.
- Subash, B.P., Prabuseenivasan, S., Ignacimuthu, S. 2007. Cinnamaldehyde-A potential antidiabetic agent. *Phytomed.* 14, 15-22. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.005. 59.
- Talaei, B., Amouzegar, A., Sahranavard, S., Hedayati, M., Mirmiran, P., Azizi, F. 2017. Effects of Cinnamon consumption on glycemic indicators, advanced glycation end products, and antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrients* 9(9), Article ID. 991. doi: 10.3390/nu9090991.
- Tanaka, S., Yoon, Y.H., Fukui, H., Tabata, M., Akira, T., Okano, K., Iwai, M., Iga, Y., Yokoyama, K. 1989. Antiulcerogenic compounds isolated from Chinese cinnamon. *Planta Med.* 55(3), 245-248. doi: 10.1055/s-2006-961994.
- titck.gov.tr/storage/Archive/2020/dynamicModulesAttachment/Cinnamomumverum_317d9a67-1269-4fd5-80bb-11c23d7d1c90.pdf
- Vafa, M., Mohammadi, F., Shidfar, F., Sormaghi, M.S., Heidari, I., Golestan, B., Amiri, F. 2012. Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *Int. J. Prev. Med.* 3(8), 531-536.
- Vanschoonbeek, K., Thomassen, B.J., Senden, J.M., Wodzig, W.K., van Loon, L.J. 2006. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in

postmenopausal type 2 diabetes patients. *J. Nutr.* 136(4), 977-980.

- Wainstein, J., Stern, N., Heller, S., Boaz, M. 2011. Dietary cinnamon supplementation and changes in systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *J. Med. Food.* 14(12), 1505-1510. doi: 10.1089/jmf.2010.0300.
- webmd.com/diet/supplement-guide-cinnamon
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.* 1999. World Health Organization, Vol. 1, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).
- Zhang, C., Fan, L., Fan, S., Wang, J., Luo, T., Tang, Y., Chen, Z., Yu, L. 2019. *Cinnamomum cassia* Presl: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology. *Molecules,* 24, 3473. doi: 10.3390/molecules24193473.
- Zhu, R., Liu, H., Liu, C., Wang, L., Ma, R., Chen, B., Li, L., Niu, J., Fu, M., Zhang, D., Gao, S. 2017. Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. *Pharmacol. Res.* 122, 78-89. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.019.
- Ziegenfuss, T.N., Hofheins, J.E., Mendel, R.W., Landis, J., Anderson, R.A. 2006. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 3(2), 45-53. doi: 10.1186/1550-2783-3-2-45.

Tıbbi Papatya
Matricaria chamomilla L.

Tıbbi papatya (*Matricaria chamomilla* L.; Chamomille), Asteraceae (Compositae) familyasına kayıtlı bir bitkidir. Bitki tüm dünyada Alman papatyası (German chamomille) olarak da bilinir. Güney ve Doğu Avrupa'da doğal olarak yetişir. Ayrıca Almanya, Macaristan, Fransa, Rusya, Balkanların batısındaki ülkeler ve Brezilya'da yetiştirilmektedir. Diğer yetiştirildiği bölgeler arasında Hindistan'ın Pencap, Uttar Pradesh, Maharashtra, Jammu ve Keşmir bölgeleri bulunmaktadır. Kuzey Afrika, Asya, Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da da bulunmaktadır (Ivens, 1979). Macaristan, bitkinin ana üreticisidir. Macaristan'da bol miktarda yetişir ve bu bölgelerin fakir sakinleri için bir gelir kaynağıdır. Çiçekler, uçucu yağının damıtılması için toplu olarak Almanya'ya ihraç edilmektedir (Svab, 1979). Türkiye'de yol kenarları ve boş tarlalarda bol miktarda yetişir (Baytop, 2021).

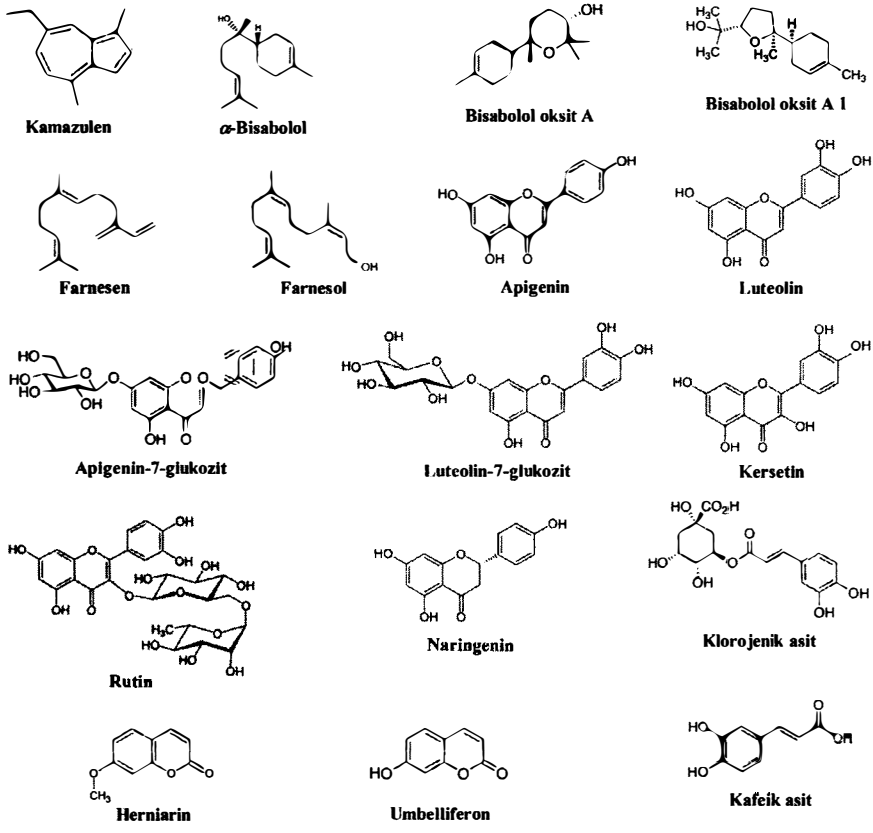
Piyasada papatya adıyla satılan birçok bitki, tıbbi papatyanın yakın akrabaları olup, gerçek tıbbi papatya olmayabilir. Tıbbi papatya, genellikle *Anthemis* cinsinin bitkileriyle karıştırılır. Kötü kokulu zehirli bir bitki olan *Anthemis cotula* L. ile karıştırılmamasına özellikle dikkat edilmelidir. *A. cotula*, tıbbi papatyanın aksine kokusuz olan *A. arvensis* L. ve *A. austriaca* Jacq. türlerine benzemektedir (Franz *ve ark.*, 2005). Yanlış belirlemeler ve karışıklık dışında *Anthemis*, *Chamomilla* ve *Matricaria* isimlerinin eşanlamlı kullanımı, botanik tanımlama konusunda belirsizliğe yol açmaktadır. Ayrıca üç farklı bitki, *A. nobilis*, *Corchorus depressus* ve *M. chamomilla* literatürde farklı yerlerde tek bir Unani ad olan Babuna adı altında geçmektedir. Bu durum, çok fazla kafa karışıklığına ve yanlış kullanıma neden olmuştur. Ghauri ve arkadaşları, ayrıntılı bir taksonomik ve anatomik çalışma yürütmüş ve Babuna'nın Asteraceae (Compositae) familyasına ait olduğu ve doğru bilimsel adının *Matricaria chamomilla* L. olduğu sonucuna varmıştır (Ghauri *ve ark.* 1984).

Alman papatyasından elde edilen aroma, tatlı, otsu ve çimenli tat notalarıyla (çok az veya hiç acılık bulunmaz, bu nedenle herhangi bir tatlandırıcıya olan ihtiyacı ortadan kaldırır) tatlı saman gibidir.

Tıbbi papatya terapötik olarak ilginç ve aktif bileşik sınıflarından oluşan geniş bir madde grubu içerir. Çiçeklerde 28 terpenoit, 36 flavonoit (Exner *ve ark.,* 1980; Kunde *ve ark.*, 1980; Tyihak *ve ark.,* 1962) ve potansiyel farmakolojik aktiviteye sahip 52 diğer bileşikle birlikte 120'den fazla sekonder metabolit tanımlanmıştır (Pino *ve ark.,* 2002; Pirzad *ve ark.,* 2006; Singh *ve ark.,* 2011). Tıbbi papatyanın aktif maddeleri seskiterpenler, kumarinler (umbelliferon, herniarin) flavonoitler (luteolin, apigenin, kersetin), spiroeterler, tanenler, antemik asit, kolin, polisakkaritler, bitki asitleri ve fitoöstrojenlerdir (McKay *ve* Blumberg, 2006; Sharafzadeh *ve* Alizadeh, 2011).

M. chamomilla çiçekleri, %0,2-1,9 arasında mavi renkli bir uçucu yağ içerir. Bu renk uçucu yağın bileşimindeki kamazulen isimli bileşikten kaynaklanır. Uçucu yağın rengi kalitesini belirler. Kamazulen miktarı, çiçeklerin depolanması sırasında azalır. (-)-α-bisabolol, bisabolol oksit A, bisabolol oksit B, bisabolon oksit A, farnesen, farnesol, β-trans-farnesen, ve matrisin, uçucu yağın bileşiminde yer alan başlıca terpenlerdir (Bradley, 1992; Mann *ve* Staba, 2002; Singh *ve ark.*, 2011).

Tıbbi papatyanın içeriğinde 11 biyoaktif fenolik bileşik tespit edilmiştir. Bunlar kumarin yapısında, herniarin ve umbelliferon (Kotov *ve ark.*, 1991; Redaelli *ve ark.*, 1981), fenilpropanoit yapısında klorojenik asit ve kafeik asit, flavon yapısında, apigenin, luteolin, apigenin-7-*O*-glukozit, luteolin-7-*O*-glukozit, flavonol yapısında kersetin ve rutin, flavanon yapısında naringenin bileşikleridir (Gupta *ve ark.*, 2010) (Şekil 1).



Şekil.1 Tıbbi papatya (*Matricaria chamomilla* L.) bitkisinde ve uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Anadolu kökenli bazı tıbbi papatya materyallerinin uçucu yağında kamazulen bulunmadığı görülmüştür. Türkiye kökenli droglar bisabololoksit ve bisabolonoksit yönünden zengindir. Almanya'dan getirilen tohumlar ile Bornova (İzmir) bölgesinde yetiştirilen bitkilerin çiçeklerinin içerdiği uçucu yağda tespit edilen kamazulen miktarının Almanya'da yetiştirilen bitkilerdekine yakın olduğu saptanmıştır (Baytop, 2021).

Tıbbi papatya çiçeği uçucu yağının esas olarak seskiterpen türevlerinden (%75-90) oluşması, ancak sadece eser miktarda monoterpen içermesi dikkat çekicidir. Çiçeklerden elde edilen uçucu yağ, ana bileşenleri (*E*)- β-farnesen, terpen alkol (farnesol), kamazulen, α-bisabolol ve α-bisabolol oksit A ve α-bisabolol oksit nedeniyle antienflamatuvar

(iltihap giderici), antiseptik (mikrop öldürücü) ve spazmolitik özellik gösterirler. Bu bileşikler arasında ana etkili olanlar α-bisabolol ve kamazulendir (Singh *ve ark.*, 2011). Ayrıca bisabolol antienflamatuvar özellikleri nedeniyle kozmetik preparatlarda tercih edilmektedir (Jellinek, 1984). Uçucu yağı ile hazırlanan preparatlar; ağız ve boğaz yaralarında, egzamada, hemoroitte, sedef hastalığında, bacak yaralarında, iltihaplı sivilceleri ve izlerini gidermek üzere, cilt, anal ve genital bölge tahrişlerinde, parfümeride ve kozmetiklerde kullanılmaktadır (Demirezer *ve ark.,* 2022). Tıbbi papatya çayları ve sıvı ekstreleri, üst solunum yolları hastalıklarında ve sindirim sistemi şikayetlerinde kullanılır (Demirezer *ve ark.,* 2019). Sonuç olarak, antienflamatuvar ve enfeksiyonla mücadele özellikleri, cildi koruma ve sakinleştirme, detoks yapma, zihni ve bedeni sakinleştirme ve PMS dahil âdet ve menopoz sorunları için geleneksel olarak kullanılır.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Tıbbi papatyanın ilaçlarla gösterdiği ve bilinen ciddi, orta veya hafif etkileşimler klinik çalışmalar ile kanıtlanmamıştır. Bir *in vitro* çalışmada, tıbbi papatya uçucu yağı ve ana bileşenlerinin CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 üzerindeki inhibitör etkisi araştırılmış, enzimlerin her birinde inhibisyon gözlenirken, CYP1A2'nin diğer izoformlardan daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. Uçucu yağda bulunan kamazulenin CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, CYP2C9 ve CYP2D6 izoenzimleri üzerinde daha az inhibisyon gözlenmiştir (Ganzera *ve ark.*, 2006). Diklofenak ve indometazin ile tıbbi papatya ürünlerinin sinerjistik etkileşim gösterdiği, birlikte kullanıldığında antienflamatuvar aktivitenin artabileceği; böylece steroit olmayan antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) daha düşük dozlarda kullanılabileceği ve yan etkilerin sınırlanabileceği belirtilmiştir (Ortiz *ve ark.,* 2017). 70 yaşında bir kadın, varfarin tedavisi sırasında papatya ürünlerini (çay ve vücut losyonu) kullandıktan sonra birden fazla iç kanama ile hastaneye başvurmuştur. Hastanede yapılan incelemeler sonucunda varfarin tedavisi sırasında eşzamanlı olarak papatya ürünleri kullanılmasının potansiyel bir risk oluşturabileceği sonucu çıkarılmıştır. Klopidogrel ve aspirin ile eşzamanlı papatya kullanılması sonucu hidroksi kumarin bileşikleri nedeniyle INR'nin artacağı ve kanama riski olabileceği ifade edilmiştir (Segal *ve* Pilote, 2006).

Tıbbi papatya ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo. 1. Tıbbi papatya (*Matricaria chamomilla* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**[2]	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[3] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Kas İskelet İlaçları (Steroid Olmayan Antienflamatuvar ve Antiromatizmal İlaçlar)			
Diklofenak	Sinerjistik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Antienflamatuvar aktivite artabilir NSA ilaç dozu düşürülebilir	Ortiz *ve ark.* 2017
İndometazin	Sinerjistik etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Antienflamatuvar aktivite artabilir NSA ilaç dozu düşürülebilir	Ortiz *ve ark.* 2017
Kaygı Giderici İlaçlar (Anksiyolitikler)			
Alprazolam	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	mountsinai.org
Diazepam	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	mountsinai.org
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	Belirtilmemiş	INR artar, kanama riski	Heck, 2000; Mahadeva, 2021
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Aspirin	Belirtilmemiş (Teorik öngörü)	INR artar, kanama riski	Mahadeva, 2022; Segal *ve* Pilote, 2006
Klopidogrel	Belirtilmemiş (Teorik öngörü)	INR artar, kanama riski	Segal *ve* Pilote, 2006

Sara İlaçları (Antiepileptikler)			
Fenitoin	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	mountsinai.org
Valproik asit	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	mountsinai.org
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Zolpidem	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	mountsinai.org
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Amitriptilin	Sinerjistik etkileşim	Belirtilmemiş	mountsinai.org
Benzodiazepin grubu ilaçlar (İlaç ismi verilmemiş)	Belirtilmemiş	Sedatif etki artar	Mahadeva, 2022
Anemi (Kansızlık) İlaçları			
Demir takviyeleri	Demir emilimi azalır (tannik asit nedeniyle)	Belirtilmemiş	Mahadeva, 2022

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın prospektüsünden ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2] *Çalışmada olası etkileşim mekanizması hakkında bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

[3] *Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır.*

SONUÇ

Tıbbi papatyanın bugüne kadar yapılan çalışmalarda ilaçlarla etkileşimi kanıtlanmamıştır, genellikle iyi tolere edilen bir bitkidir. Piyasada papatya adıyla satılan bitkilerin birçoğu tıbbi amaçla kullanılan papatya değildir. Bu nedenle yapılan çalışmaların doğru bitki üzerinde yapılmış olması da kanıtlanmalıdır. Kullanılacak tıbbi papatya çiçeği mutlaka güvenilir kaynaklardan temin edilmelidir. Dahilen, çay veya sıvı ekstreleri üst solunum yolları hastalıklarında, gaz, ödem, şişlik ve spazm şikayetlerinde ve yatıştırıcı olarak kullanılır. Uçucu yağı kullanılacaksa bileşimindeki lakton miktarına bağlı olarak alerjik reaksiyonlara sıklıkla rastlanır. Aşırı duyarlı kişilerde ani gelişen alerjik reaksiyonlar da (anaflaktik) tespit edilmiştir. Kan sulandırıcı ilaç kullanan kişilerin hekimlerine danışmaları uygun olacaktır (Demirezer *ve ark.*, 2019)

Kaynaklar

- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, 3. Baskı, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Bradley, P.R. 1996. *British Herbal Compendium.* Volume 1. *A Handbook of Scientific Information on Widely Used Plant Drugs.* Companion to Volume 1 of the British Herbal Pharmacopaeia. Bournemouth, Dorset, United Kingdom.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar ve Aromatik Sular*, 3. Baskı, Hayykitap, İstanbul (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Exner, J., Reichling, J., Becker, H. 1980. Flavonoid in *Matricaria chamomile. Planta Med.* 39, 219-230.
- Franz, Ch., Bauer, R., Carle, R., Tedesco, D., Tubaro, A., Zitterl-Eglseer, K. 2005. Study on the assessments of plants/herbs, plant/herb extracts and their naturally or synthetically produced components as additives for use in animal production. *CFT/EFSA/FEEDAP.* 155-169.
- Ganzera, M., Schneider, P., Stuppner, H. 2006. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (Matricaria recutita L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci.* 78(8), 856-861. doi: 10.1016/j.lfs.2005.05.095.
- Ghauri, I.G., Malih, S., Ahmed, I. 1984. Correct scientific name of "Babuna" used widely as a drug in unani system of medicine. *Pak. J. Sci. Ind. Res.* 27, 20-23.
- Gupta, V., Mittal, P., Bansal, P., Khokra, S.L., Kaushik, D. 2010. Pharmacological potential of *Matricaria recutita*-A review. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 2, 12-16.
- Heck, A.M., DeWitt, B.A., Lukes, A.L. 2000. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 57, 13, 1221-1227.
- Ivens, G.M. 1979. Stinking mayweed. *N. Z. J. Agric.* 138,21-23.
- Jellinek, J.C. 1984. α-Bisabolol – an agent, anti-inflammatory pour products cosmetique. *Perfume Cosmet. Aromes*, 57, 55-57.
- Kotov, A.G., Khvorost, P.P., Komissarenko, N.F. 1991. Coumarins of *Matricaria recutita. Khim. Prirod. Sojed.* 6, 853-854.
- Kunde, R., Isaac, O. 1980. On the flavones of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) and a new acetylated apigenin-7-glucoside. *Planta Med.* 37, 124-130.
- Mahadeva, U.S. 2021. Drug interaction of *Matricaria recutita* with routine chemical drugs. *Plant Biotechnol. Persa*, 3(2), 54-55.
- Mann, C., Staba, E.J. 2002. The chemistry, pharmacology and commercial formulations of chamomile, in: Craker L.E., Simon J.E., editors. *Herbs, Spices and Medicinal Plants - Recent Advances In Botany, Horticulture and Pharmacology,* Haworth Press Inc. USA.

- McKay, D.L., Blumberg, J.B. 2006. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother. Res.* 20, 519-530.
- mountsinai.org/health-library/herb/roman-chamomile
- Ortiz, M.I., Cariño-Cortés, R., Ponce-Monter, H.A., González-García, M.P., Castañeda-Hernández, G., Salinas-Caballero, M. 2017. Synergistic interaction of *Matricaria chamomilla* extract with diclofenac and indomethacin on carrageenan-induced paw inflammation in rats. *Drug Dev. Res.* 78(7), 360-367. doi: 10.1002/ddr.21401.
- Pino, J.A., Bayat, F., Marbot, R., Aguero, J. 2002. Essential oil of *Chamomilla recutita* (L.) Rausch. from Iran. *J. Essent. Oil Res.* 14, 407-408.
- Pirzad, A., Alyari, M.R., Shaliba, S., Zehtab-Salmasi, M.A. 2006. Essential oil content and composition of German chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) at different irrigation regimes. *J. Agron.* 5, 451-455.
- Redaelli, C., Formentini, L., Santaniello, E. 1981. HPLC determination of coumarins in *Matricaria chamomilla. Planta Med.* 43, 412-413.
- Schilcher, H., Kamille, D. 1987. Handbuch für Arzte, Apotheker und andere Naturwissenschaftler. 1st ed. Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Germany. (ISBN: 978-3804709393).
- Segal, R., Pilote, L. 2006. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla. CMAJ.* 174(9), 1281-1282. doi: 10.1503/cmaj.051191.
- Shahram Sharafzadeh, S., Alizadeh, O. 2011. German and Roman Chamomile, *J. Appl. Pharm. Sci.* 01(10), 1-5.
- Singh, O., Khanam, Z., Misra, N., Srivastava, M. K. 2011. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacogn. Rev.* 5(9), 82-95. doi: 10.4103/0973-7847.79103.
- Svab, J. 1979. New aspects of cultivating chamomile. *Herba Pol.* 25, 35-39.
- Tyihak, E., Sarkany-Kiss, J., Verzar-Petri, G. 1962. Phytochemical investigation of apigenin glycosides of *Matricaria chamomilla. Pharmazie,* 17, 301-304.

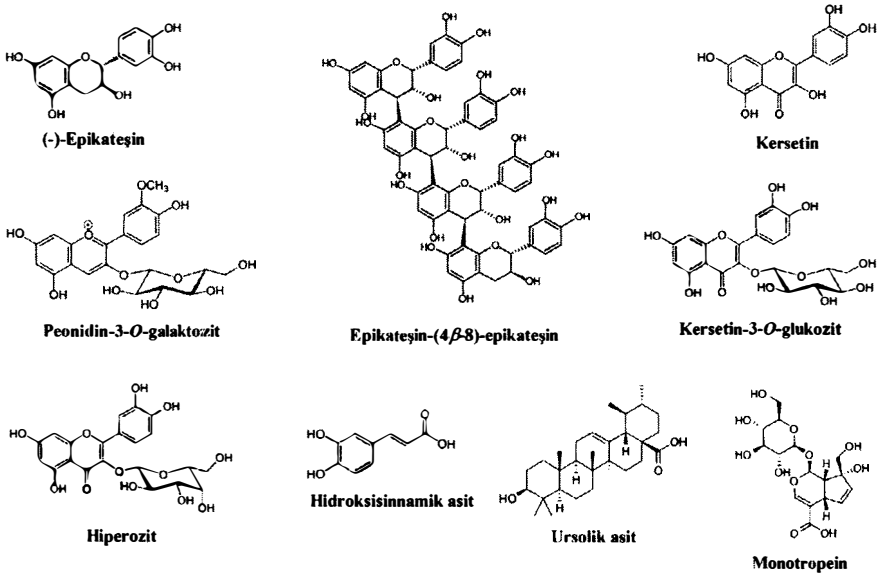
Turnayemişi

Vaccinium macrocarpon Aiton

Turnayemişi (*Vaccinium macrocarpon* Aiton; Cranberry), Ericaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Kuzey Amerika'nın doğu bölgelerinde ve Avrupa'da doğal yetişir; Türkiye bitki örtüsünde bulunmaz (Kahraman, 2017). Bitkinin taze meyveleri[7] ve meyve suyu drog olarak kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Kahraman, 2017).

Bitkinin meyvelerinin başlıca bileşikleri proantosiyanidinler (epikateşin, epikateşin-(4β-8)-epikateşin, epikateşin-(4β-8)-epikateşin-(4β-8,2β-*O*-7)-epikateşin, epikateşin-(4β-6)-epikateşin-(4β-8,2β-*O*-7)-epikateşin vd.) ile antosiyaninlerdir (siyanidin-3-*O*-arabinozit, peonidin-3-*O*-galaktozit, peonidin-3-*O*-arabinozit vd.). Meyvelerde ayrıca flavonoitler (kersetin, kersetin-3-*O*-glukozit, hiperozit, kersetin-3-*O*-ramnopiranozit, kersetin-3-*O*-(6"-benzoil)-galaktozilmirsetin vd.), fenolik asitler (benzoik asit, hidroksibenzoik asit, hidroksisinnamik asit, vanilik asit, kafeik asit vd.), ursolik asit türevleri (ursolik asit, *cis*-3-*O*-*p*-hidroksisinnamoil ursolik asit, *trans*-3-*O*-*p*-hidroksisinnamoil ursolik asit), iridoitler (monotropein, 6,7-dihidromonotropein) ile karboksilik asitler de (kinik asit, malik asit, şikimik asit, sitrik asit) bulunmaktadır (Kahraman, 2017; Madden *ve ark.*, 2021; Williamson *ve ark.*, 2009) (Şekil 1).

[7] Turnayemişi ile aynı cinse mensup olan yabanmersini (*Vaccinium myrtillus* L.; Bilberry) Kuzey Amerika, Asya ve Avrupa'daki yayılışının yanı sıra Kuzey Anadolu'da da yetişen bir bitkidir. Yabanmersini meyveleri koyu mor renkte olup mumsu bir yapı gösterir (Aslan Erdem, 2011). Turnayemişi ve yabanmersini meyveleri birbiri ile karıştırılmamalıdır.



Şekil 1. Turnayemişi (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) meyvelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Turnayemişi taze meyvelerinin ve meyve suyunun mesane ve böbrek rahatsızlıklarının tedavisinde kullanıldığı kayıtlıdır. Özellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Meyvelerden elde edilen ekstreler sistit tedavisinde, şeker hastalığında, kan dolaşımı ve sindirim sistemi sorunlarında kullanılmaktadır. Görme keskinliğini iyileştirmede ve retinopati gibi göz rahatsızlıklarında da kullanıldığına dair kayıtlar da bulunmaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2022; Duke, 2002; Heinrich *ve ark.*, 2012; Kahraman, 2017; Williamson *ve ark.*, 2009).

Turnayemişi, tıbbi etkilerinden yararlanmak amacıyla meyve suyu (saf veya %25-30 oranında sulandırılmış), kuru ekstre ve kapsül şeklinde kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Meyve suyunun böbrek taşı oluşturduğuna dair bazı öngörüler bulunmakla birlikte, bu değerlendirmelerin çelişkili olduğu görülmektedir. Bazı araştırmalar, ürik asit veya böbrek taşı geliştirme öyküsü olan bireylerin turnayemişi meyve suyu tüketmesinin riskli olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, bazı çalışmaların sonuçları da fazla miktarda turnayemişi meyve suyu tüketiminin böbrek taşı oluşumunu veya idrar-

daki iyonize kalsiyumu azaltabileceğini göstermiştir (Madden *ve ark.*, 2021). Bu çelişkili sonuçlara bakıldığında, böbrek taşı şikayeti olan kişiler ile böbrek fonksiyon bozuklukları olanların turnayemişi meyvelerini ve ürünlerini hekime danıştıktan sonra kullanmalarının daha uygun olacağı görülmektedir. Şeker hastalarının turnayemişi meyve suyunun yüksek oranda şeker içerdiğini göz önünde bulundurmaları gerekir. Meyveler, gebelik ve emzirme döneminde hekim gözetimi olmaksızın gıda amacıyla kullanılan miktarın çok üzerinde kullanılmamalıdır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Sağlıklı denekler üzerinde yapılan bir çalışmada, meyve suyundaki antosiyaninlerin emilim ve atılımlarının oldukça yüksek düzeylerde gerçekleştiği belirlenmiştir. Deneklerin 200 mL meyve suyu tüketmelerinden sonra antosiyaninlerin idrar düzeyleri 3-6 saat arasında doruk noktasına ulaşmış ve 24 saatte idrarda kalan antosiyanin miktarı sadece %5 olarak ölçülmüştür (Ohnishi *ve ark.*, 2006).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Literatürde turnayemişi meyve suyunun varfarin ile farmakodinamik bir etkileşim gösterdiğini iddia eden bazı vakalar bulunmakla birlikte (Fasinu *ve ark.*, 2012; Grant, 2004; Hamann *ve ark.*, 2011; Karaaslan *ve ark.*, 2020) sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada meyve suyu tüketiminden sonra varfarin'in antikoagülan etkisinin değişmediği (Lilja *ve ark.*, 2007); stabil dozda varfarin kullanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da meyve suyunun varfarin ile belirgin bir etkileşim göstermediği belirlenmiştir (Ansell *ve ark.*, 2013; Li *ve ark.*, 2006; Mellen *ve ark.*, 2010). Sağlıklı denekler üzerinde yapılan ve turnayemişi suyunu konsantre olarak taşıyan kapsüllerin kullanıldığı randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ise kapsüller INR-zaman eğrisi altındaki alanı artırmış ancak bu bulgunun önemli bir klinik etkisinin olmadığı kabul edilmiştir (Abdul *ve ark.*, 2010). Bazı yayınlar orta düzeyde turnayemişi suyu tüketiminin (240-480 mL) varfarin ile etkileşim yaratmayacağını; bazı raporlar da varfarin ile etkileşim görülebilmesi için aşırı miktarda turnayemişi meyve suyunun (1-2 L/gün) veya meyve ekstresinin (3000 mg/gün) alınmasının gerektiğini ileri sürmektedir (Madden *ve ark.*, 2021). Vaka raporları ile insan denekli çalışmalar arasında turnayemişi-varfarin etkileşiminin varlığına dair şüphe uyandıran tutarsızlıklar bulunmaktadır. Vakalarda alınan ve çalışmalarda kullanılan turnayemişi

meyve sularının ile ektrelerinin kalitesi belli değildir. Ayrıca meyve suyu tüketen kişilerin tükettiği miktarlar farklıdır. Bu farklılıklar, doğrudan bir karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. Öte yandan vaka raporlarının bazılarında hastalık, iştah azalması veya farklı varfarin dozu kullanılmış olması gibi sonucu doğrudan etkileyebilecek faktörler mevcuttur (Zikria *ve ark.*, 2010). Turnayemişi ve varfarin arasındaki etkileşimi bildiren vaka raporları ve klinik çalışma sonuçları bu etkileşimin yorumlanabilmesi için kalitesi uygun turnayemişi suyunun kullanıldığı, uygun sayıdaki denekle gerçekleştirilecek, iyi planlanmış randomize ve plasebo kontrollü klinik çalışmaların yapılmasının ve kullanılan varfarin dozunun iyi ayarlanmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

β-laktam antibiyotikler grubundan amoksisilin veya sefaklor antibiyotikleri ile eşzamanlı olarak alınan meyve suyunun (240 mL) ilaçların emilimlerinde hafif bir gecikmeye neden olduğu görülmüştür. Fakat bu gecikmeler klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Meyve suyu ilaçların renal klirensi üzerinde de herhangi bir etki göstermemiştir. Sonuçta turnayemişi meyve suyu ile *β*-laktam antibiyotikler arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim görülmediği kabul edilmiştir (Li *ve ark.*, 2009).

Sağlıklı erkek gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, günde 240 mL meyve suyu tüketiminin eşzamanlı olarak alınan siklosporin üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Grenier *ve ark.*, 2006).

Bazı *in vitro* deney ve hayvan çalışmalarında, turnayemişi meyvelerinin ve meyve suyunun sitokrom P450 (CYP450) izoenzimlerinden bazılarını etkileyebileceği öne sürülmekle birlikte (Fasinu *ve ark.*, 2021; Uesawa *ve* Mohri, 2006), tizanidin (CYP1A2 substratı), flurbiprofen (CYP2C9 substratı) ve midazolam (CYP3A4 substratı) ile yapılan klinik çalışmalarda anlamlı bir etkileşim olduğunu gösteren sonuçlar alınmamıştır (Williamson *ve ark.*, 2009).

Transfekte karaciğer hücreleri (HepG2) kullanılarak yapılan bir çalışmada, turnayemişi meyve ekstresinin ilaçların metabolizasyonunda rol oynayan sitokrom P450 (CYP450) izoenzimlerinin indüksiyonlarını kontrol eden nükleer reseptörlerden PXR'ın transkripsiyonel aktivitesini kuvvetli bir şekilde artırdığı ancak AhR aktivitesi üzerinde etkili olmadığı ve meyve ekstrelerinin CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri üzerinde herhangi bir inhibitör etki yaratmadığı belirlenmiştir (Husain *ve ark.* 2022).

SONUÇ

Turnayemişi taze meyvelerinin ve meyve suyunun mesane ile böbrek rahatsızlıklarının tedavisinde kullanıldığı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu bilinmektedir. Meyvelerden hazırlanan ekstreler sistit, şeker hastalığı, kan dolaşımı ve sindirim sistemi sorunları gibi rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Meyvelerin görmeyi iyileştirici etkilerinin olduğu ve retinopati gibi göz rahatsızlıklarında da kullanıldığı bildirilmektedir.

Bazı araştırmalar, ürik asit veya böbrek taşı geliştirme öyküsü olan bireylerin turnayemişi meyve suyu tüketmesinin risk olduğunu göstermekle birlikte diğer bazı çalışma sonuçları turnayemişi meyve suyunun fazla miktarda tüketilmesi ile böbrek taşı oluşumunun veya idrardaki iyonize kalsiyumun azalabileceğini işaret etmiştir.

Literatürde turnayemişi meyve suyu ile ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren kesin bir klinik veri bulunmamakla birlikte ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanılması önerilmez.

Kaynaklar

- Abdul, M.I.M., Jiang, X., Williams, K.M., Day, R.O., Roufogalis, B.D., Liauw, W.S., Xu, H., McLachlan, A.J. 2008. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br. J. Pharmacol.*. 154, 1691-1700.
- Ansell, J., McDonough, M., Zhao, Y., Harmatz, J.S., Greenblatt, D.J. 2009. The absence of an interaction between warfarin and cranberry juice: a randomized, double-blind trial. *J. Clin. Pharmacol.* 49, 824-830.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Duke, J. 2002. *Handbook of Medicinal Herbs*, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton. (e-book ISBN: 9780429126581). doi:10.1201/9781420040463.
- Fasinu, P.S., Bouic, P.J., Rosenkranz, B. 2012. An overview of evidence and mechanism of herb-drug interactions. *Front. Pharm.* 3(69), 1-19.
- Grant, P. 2004. Warfarin and cranberry juice: an interaction? *J. Heart Valve Dis.* 13, 25-26.
- Grenier, J., Fradette, C., Morelli, G., Merritt, G.J., Vranderick, M., Ducharme, M.P. 2006. Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 79, 255-262.
- Hamann, G.L., Campbell, J.D., George, C.M. 2011. Warfarin-cranberry juice interaction. *Ann. Pharmacother.* 45, e17.
- Husain, I., Dale, O.R., Martin, K., Gurley, B.J., Adams, S.J., Avula, B., Chittiboyina, A.G., Khan, I.A., Khan, S.I. 2023. Screening of medicinal plants

for possible herb-drug interactions through modulating nuclear receptors, drug-metabolizing enzymes and transporters. *J. Ethnopharmacol.* 301, 115822, doi: 10.1016/j.jep.2022.115822.

- Kahraman, Ç. 2017. *Vaccinium macrocarpon,* Turnayemişi, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları, Bitkiler ve Etkileri*. 3.Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-6052396476).
- Karaaslan, T., Özdemir, E., Sungur, S. 2020. Bitkisel kaynaklı besin destek ürünleri ve ilaçlarla etkileşimleri. *J. Med. Sci.* 1(2), 10-20.
- Li, M., Andrew, M.A., Wang, J., Salinger, D.H., Vicini, P., Grady, R.W., Phillips, B., Shen, D.D., Anderson, G.D. 2009. Effects of cranberry juice on pharmacokinetics of *beta*-lactam antibiotics following oral administration. *Antimicrob. Agents Ch.*, 53, 2725-2732.
- Li, Z., Seeram, N.P., Carpenter, C.L., Thames, G., Minutti, C., Bowerman, S. 2006. Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *J. Am. Diet. Assoc.*, 106, 2057-2061.
- Lilja, J.J., Backman, J.T., Neuvonen, P.J. 2007. Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam-probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. *Clin. Pharmacol. Ther.* 81, 833-839.
- Madden, E., McLahlan, C., Oketch-Rabah, H., Calderon, A. 2021. Safety of cranberry: Evaluation of evidence of kidney stone formation and botanical drug-interactions. *Planta Med.* 87(10/11), 803-817.
- Mellen, C.K., Ford, M., Rindone, J.P. 2010. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *British J. Clin. Pharmacol.*, 70, 139-142.
- Ohnishi, R., Ito, H., Kasajima, N., Kaneda, M., Kariyama, R., Kumon, H., Hatano, T., Yoshida, T. 2006. Urinary excretion of anthocyanins in humans after cranberry juice ingestion. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70, 1681-1617.
- Uesawa, Y., Mohri, K. 2006. Effects of cranberry juice on nifedipine pharmacokinetics in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 58(8), 1067-1072.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K (eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0853697602).
- Zikria, J., Goldman, R., Ansell, J. 2010. Cranberry juice and warfarin: When bad publicity trumps science. *Am. J. Med.* 123(5), 384-392.

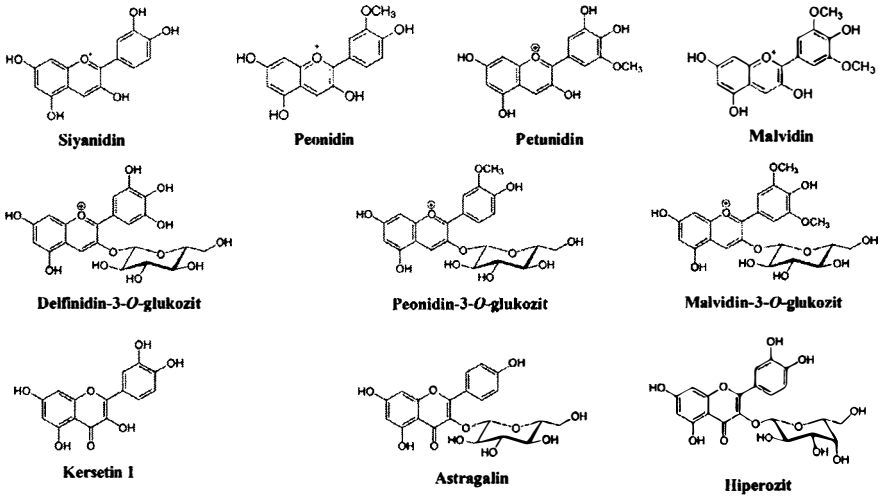
Yabanmersini

Vaccinium myrtillus L.

Yabanmersini (*Vaccinium myrtillus* L.; Bilberry), Ericaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Orta ve Kuzey Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika ile Kuzey Anadolu'nun dağlık orman bölgelerinde doğal olarak yetişir. Anadolu'da yabanmersini adıyla tanınır. Bazı yörelerde ayı üzümü ve çoban üzümü gibi isimlerle de bilinmektedir (Aslan Erdem, 2011). Bitkinin koyu mor renkte ve mumsu bir yapı gösteren meyveleri drog olarak kullanılır[8] (Aslan Erdem, 2011; Demirezer *ve ark.*, 2022).

Yabanmersini meyvelerindeki ana bileşenler antosiyaninlerdir (siyanidin, peonidin, petunidin, malvidin, delfinidin-3-*O*-glukozit, delfinidin-3-*O*-galaktozit, peonidin-3-*O*-glukozit, peonidin-3-*O*-arabinozit, malvidin-3-*O*-glukozit vd.). Meyvelerde ayrıca flavonoitler (kersetin, izokersetin, astragalin, hiperozit vd.), elajik tanenler, iridoitler (asperulozit) ile vitaminler, şekerler, pektin ve meyve asitleri (kinik asit, malik asit, sitrik asit vd.) bulunur (Antonella *ve ark.*, 2019; Aslan Erdem, 2011; Williamson *ve ark.*, 2009) (Şekil 1).

[8] Yabanmersini ile aynı cinse mensup olan turnayemişi (*Vaccinium macrocarpon* Ait.; Cranberry) Kuzey Amerika ve K. Avrupa'da yetişen bir bitki olup Türkiye bitki örtüsünde bulunmamaktadır. Bitkinin meyveleri kırmızıdan koyu kızıla doğru değişir veya koyu bordo ya da siyaha yakın bir renktedir (Kahraman, 2017). Yabanmersini ve turnayemişi meyveleri birbiri ile karıştırılmamalıdır.



Şekil 1. Yabanmersini (*Vaccinium myrtillus* L.) meyvelerinde bulunan bazı önemli bileşikler

Bitkinin meyveleri kuru ekstre halinde hafif venöz dolaşım bozukluklarına bağlı olarak bacaklarda gelişen ağrı ve rahatsızlıklar ile ciltteki kılcal damar hasarlarında dahilen kullanılır (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Meyvelerden hazırlanan %5'lik infüzyonlar, antiseptik ve kuvvet verici olarak kullanılmalarının yanı sıra ishalde ve şeker hastalığında da yararlıdır. Meyvelerin kusmaya, kanamaya ve hemoroite karşı kullanıldığı; gece görüşünü iyileştirdikleri ve gözlerin karanlığa uyumu üzerine pozitif etkilerinin bulunduğu kayıtlıdır (Aslan Erdem, 2011). Meyvelerdeki antosiyaninlerin antiplatelet etki göstererek trombosit agregasyonunu engellediği, damar koruyucu, spazm çözücü ve ülser önleyici etkilere sahip olduğu da belirtilmiştir (Duke, 2002; Gruenwald *ve ark.*, 200; Heinrich *ve ark.*, 2012).

Meyveler, önerilen dozlarda alındığında güvenli kabul edilir. Bazı durumlarda deri, mide-bağırsak sistemi ve sinir sistemi ile ilgili yan etkiler görülebilir. Uzun süreli ya da yüksek dozda kullanımlar kronik intoksikasyona yol açabilir (Aslan Erdem, 2011). Kalp veya böbrek yetmezliği olan kişilerin yabanmersini meyvelerinden hazırlanan ürünleri kullanmamaları gerekmektedir (Demirezer *ve ark.*, 2022).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir deneyde antosiyaninlerin hızla absorbe olduğu ve idrar yoluyla atıldığı tespit edilmiştir. Üriner atılımlarına

bakıldığında antosiyaninlerin biyoyararlanımlarının düşük olduğu görülmüştür. (Talavéra *ve ark.*, 2006). Meyvelerin sıçanlara oral yolla verilmesinden (100 mg/kg) 15 dakika sonra antosiyaninlerin plazma düzeylerinin 2,5-50 mg/L arasında değiştiği, ardından da belirgin bir düşüş olduğu görülmüştür. Plazmadaki ana antosiyaninler, malvidin-3-*O*-glukozit ve malvidin-3-*O*-galaktozit olarak belirlenmiştir. Tüketilen antosiyaninlerin %1,18 (%0,62-2,45) kadarı idrara geçmiştir. Antosiyaninler sadece karaciğer, böbrek ve akciğerler ile testislerde belirlenmiştir. Buradan antosiyaninlerin emilimden sonra belli organlarda toplandığı sonucuna varılmıştır (Sakakibari *ve ark.*, 2009). Yabanmersini antosiyaninlerin vücuttaki emilim, dağılım ve atılımlarına dair insan deneklerde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Uzun süreli varfarin tedavisi gören (27,5 mg/hafta; 1,5 yıl) ve düzenli olarak yabanmersini suyu içen (200 mL/hafta) 80 yaşındaki bir hastada INR değeri 1,6'ya düşmüştür. Bu durumun ardından tedavi askıya alınıp varfarin dozu 32,5 mg/kg'a yükseltildiğinde hasta tamamen iyileşmiştir. Antiplatelet özellikleri olan yabanmersini meyvelerindeki antosiyaninlerin varfarinin ile birlikte kullanıldığında kanama riskini artırması gerekirken, ilacın aktivitesinin azalmış olması şaşırtıcı bulunmuştur. Bu etkileşimin mekanizması belirlenmemiştir (Paoletti *ve ark.*, 2011). Bu konuda yapılmış bazı vaka bildirimlerine rağmen (Aktaş *ve ark.*, 2011; Antonella *ve ark.*, 2019) yabanmersini formülasyonlarının önerilen dozlarda kullanıldıklarında antikoagülan ve antiplatelet ilaçlarla etkileşim olasılığı şüpheli olarak değerlendirilmiştir (Tan *ve* Lee, 2021).

İlaçların metabolizasyonunda rol oynayan sitokrom P450 (CYP450) izoenzimlerinin indüksiyonlarını kontrol eden nükleer reseptörler [pregnan X reseptörü (PXR) ve aril hidrokarbon reseptörü (AhR)] üzerinde geçici olarak transfekte edilmiş karaciğer hücreleri (HepG2) kullanılarak yapılan bir çalışmada, yabanmersini meyve ekstresinin PXR'nin transkripsiyonel aktivitesini potansiyel olarak artırabileceği öngörülmüş; AhR'nin aktivitesini ise orta düzeyde aktive ettiği belirlenmiştir. Yabanmersini meyve ekstreleri CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri üzerinde ise ancak zayıf bir inhibisyon göstermiştir (Husain *ve ark.* 2022).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, yabanmersini ekstrelerin UDP-glukuronoziltransferaz enzimlerinden UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ve UGT2B7 üzerinde herhangi bir inhibe edici etki göstermediği belirlenmiştir (Choi *ve ark.*, 2014).

Yabanmersini meyvelerinin içindeki antosiyaninlerin, flavonoitlerin ve benzer yapıdaki diğer bileşiklerin miktarlarının ilaçları metabolize eden enzimlerin aktivitesini inhibe etmek ya da indüklemek için yeterli düzeyde olmadığı düşünülmektedir (Sparreboom *ve ark.*, 2004; Williamson *ve ark.*, 2009).

Yabanmersini meyvelerinin P-glikoprotein (P-gp) üzerinde herhangi bir etki göstermediği belirtilmiştir (Husain *ve ark.* 2022).

OATP-B substratı olan estron-3-sülfat'ın insan embriyonik böbrek hücreleri üzerinde kullanıldığı bir çalışmada, yabanmersini ekstresi estron-3-sülfat alımını yaklaşık %75 oranında inhibe etmiştir. (Fuchikami *ve ark.*, 2006). OATP-B feksofenadin, glibenklamid ve pravastatin gibi bazı ilaçların emiliminde rol oynayan bir proteindir. Bu nedenle yabanmersini meyvesini taşıyan ürünlerin OATP-B substratı olan ilaçların emilimini düşürerek etkilerini azaltabileceği düşünülebilir. Ancak bu bulguların klinik olarak insan denekler üzerinde kanıtlanmasına gerek vardır.

SONUÇ

Yabanmersini meyveleri kuru ekstre halinde hafif venöz dolaşım bozuklukları sonucu bacaklarda gelişen ağrı ve rahatsızlıklar ile ciltteki kılcal damar hasarlarında kullanılır. Meyvelerden hazırlanan %5'lik infüzyonlar antiseptik, kuvvet verici olarak kullanılır. Ayrıca ishal ve şeker hastalığında da yararlı olduğu kayıtlıdır. Meyvelerin kusma, kanama ve hemoroit sorunlarında da yararlı olduğu; gece görüşünü iyileştirdiği ve gözlerin karanlığa uyumunu sağlamaya yardımcı oldukları da kayıtlıdır.

Litartürde yabanmersini bitkisi ile ilaçlar arasında etkileşim olduğunu gösteren herhangi bir klinik veri bulunmadığından ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanılması önerilmez.

Kaynaklar

- Aktaş, C., Şenkal, V., Sarıkaya, S., Kartı, S. 2011. Bilberry potentiates warfarin effect? *Türk Geriatri Derg.* 14(1), 79-81.
- Antonella, S., Barreca, D., Giuseppina, L., Ersilia, B., Domenico, T.. 2019.

Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.), in: Nabavi, S.M., Silva, A.S. (Eds.), *Non-vitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Academic Press, London. (ISBN: 978-0128124918).

- Aslan Erdem, S. 2011. *Vaccinium myrtillus*, Yabanmersini, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (editörler). *FFD Monografları, Tedavide Kullanılan Bitkiler*, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-9755670737).
- Choi, E.J., Park., J.B., Yoon, K.D., Bae, S.K. 2014. Evaluation of the *in vitro/in vivo* potential of five berries (bilberry, blueberry, cranberry, elderberry, and raspberry ketones) commonly used as herbal supplements to inhibit uridine diphosphoglucuronosyl-transferase. *Food Chem. Toxicol.* 72, 13-19.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Duke, J. 2002. *Handbook of Medicinal Herbs*, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton. (e-book ISBN: 9780429126581). doi: 10.1201/9781420040463.
- Fuchikami, H., Satoh, H., Tsujimoto, M., Ohdo, S., Ohtani, H., Sawada, Y. 2006. Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab. Dispos.* 34, 577-582.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Jaenicke, C. (Eds.). 2000. *PDR for Herbal Medicines*, 2nd ed., Montvale, Medical Economics Company, New Jersey. (ISBN: 1-563633612).
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., Williamson, E.M. 2012. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh. (ISBN: 978-0702033889).
- Husain, I., Dale, O.R., Martin, K., Gurley, B.J., Adams, S.J., Avula, B., Chittiboyina, A.G., Khan, I.A., Khan, S.I. 2023. Screening of medicinal plants for possible herb-drug interactions through modulating nuclear receptors, drug-metabolizing enzymes and transporters. *J. Ethnopharmacol.* 301, 115822. doi: 10.1016/j.jep.2022.115822.
- Kahraman, Ç. 2017. *Vaccinium macrocarpon, Turnayemişi*, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri*. 3.Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-6052396476).
- Paoletti, A., Gallo, E., Benemei, S., Vietri, M., Lapi, F., Volpi, R., Menniti-Ippolito, F., Gori, L., Mugelli, A., Firenzuoli, F., Vannacci, A. 2011. Interactions between natural health products and oral anticoagulants: spontaneous reports in the Italian Surveillance System of Natural Health Products. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2011, Article ID. 612150.
- Sakakibari, H., Ogawa, T., Koyanagi, A., Kobayashi, S., Goda, T., Kumazawa, S., Kobayashi, H., Shimoi, K., 2009. Distribution and excretion of bilberry anthocyanins in mice. *J. Agric. Food Chem.* 57, 7681-7686.
- Sparreboom, A., Cox, M.C., Acharya, M.R., Figg, W.D. 2004. Herbal remedies in the United States: Potential adverse interactions with anticancer agents, *J. Clin. Oncol.* 22(12), 2489-2503.

- Talavéra, S., Felgines, C., Texier, O., Besson, C., Mazur, A., Lamaison, J.-L., Rémésy, C. 2006. Bioavailability of a bilberry anthocyanin extract and impact on plasma antioxidant capacity in rats. *J. Sci. Food Agric.* 86, 90-97.
- Tan, C.S.S., Lee, S.W.H. 2021. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 87, 352-374.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0853697602).

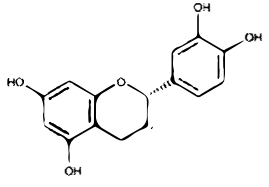
Yeşil Çay (Çay)
Camellia sinensis (L.) Kuntze

Çay (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze), Theaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Bitkinin anavatanı Çin'dir. Çin dışında Hindistan, Sri Lanka, Japonya, Kenya, Türkiye, Pakistan ve Arjantin'de kültürü yapılır. Ülkemizde Doğu Karadeniz'de yetiştirilmektedir (Baytop, 2021; Gruenwald *ve ark.*, 2004).

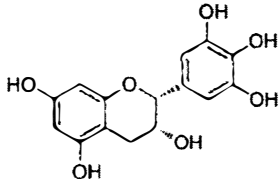
Yeşil çay, siyah çay, fermente çay, beyaz çay, sarı çay ve oolong çayı olarak tanınan çaylar çay bitkisinin yapraklarının farklı oksidasyon seviyelerinden geçirilmesi ile üretilir. Yeşil çay üretiminde bitkiden toplanan yapraklar, *polifenol oksidaz* enzimini inaktif etmek için doğrudan kavrulur ya da su buharına maruz bırakılır. Böylece fermantasyon engellenmiş olur. Siyah ve oolong çayları hazırlanırken önce yaprakların nem içeriğinin azalması için yapraklar kurutulur, daha sonra fermentasyon işlemini başlatmak için kurumuş yapraklar ezilir. Fermentasyon işlemi sırasında yapraklarda bulunan kateşinler, teaflavin ve tearubigine dönüşerek kateşin içeriği azalmış olur. Bu bileşikler siyah ve oolong çayının karakteristik kokusundan ve aromasından sorumludur. Oolong çaya uygulanan fermentasyon işlemi siyah çaya uygulananın yarısı kadardır. Fermentasyon süresi uzadıkça çaydaki kafein miktarı artar. Yani siyah çaydaki kafein miktarı diğer çay türlerine göre daha fazladır (Adak *ve* Gabar, 2011).

Çay yapraklarının içeriğinde (-)-epigallokateşin-3-gallat (EGCG), (-)-epigallokateşin (EGC), (-)-epikateşin-3-gallat (ECG) ve (-)-epikateşin (EC) bulunur (Şekil 1). Kateşinler, demlenmiş çayın kuru ağırlığının %30-42'sini oluşturmakta olup, EGCG çay kateşinlerinin en yüksek miktarda olanıdır. Çay yapraklarında ayrıca kersetin, mirsetin, kemferol, apigenin ve luteolin flavonoitleri; klorojenik asit, gallik asit, teogallin gibi fenolik asitler ile kafein, teobromin, teofilin gibi pürin bazları ve glikozitleri bulunur (Peterson *ve ark.*, 2005; Sang *ve ark.*, 2011). Demlenmiş bir çay (250 mL sıcak su içinde 2,5 g çay yaprağı),

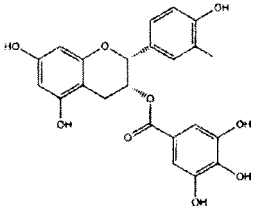
240-320 mg düzeyinde kateşin içermekte olup bunun %60-65'i EGCG şeklindedir. Bitkide izolösin, lösin, valin, alanin, treonin, glutamin gibi aminoasitler yanında sadece çayda bulunan teanin (5-N-etil-glutamin) aminoasiti de yer almaktadır (Balentine *ve ark.*, 1997). Bitkide ayrıca baringtogenol C, R1-baringenol gibi triterpen saponin bileşikleri, polisakkaritler (%13), proantosiyaninler (tanenler), askorbik asit ve ⊠-tokoferol, K vitamini, florür, klorofil, organik asitler ve çeşitli mineraller (bakır, demir, nikel, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, çinko, krom) de bulunmaktadır (Chacko *ve ark.*, 2010; Ferrara *ve ark.*, 2001; Gruenwald ve ark., 2004; Sharma *ve ark.*, 2007; Taylor *ve* Wilt, 1999).



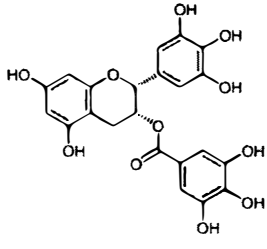
(-)-epikateşin



(-)-epigallokateşin



(-)-epikateşin-3-gallat (ECG)



(-)-epigallokateşin-3-gallat (EGCG)

Şekil 1. Çay (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) yapraklarında bulunan bazı önemli bileşikler

Hindistan'da kurutulmuş ya da taze, tomurcuk ve yapraklardan hazırlanan dekoksiyon, baş ağrısında ve ateş düşürücü olarak (John, 1984), kuru yapraklardan hazırlanan dekoksiyon diş çürümesini önlemek amacıyla (Patel *ve* Venkatakrishna-Bhatt, 1988) kullanılmaktadır. Meksika'da kuru yapraklardan hazırlanan sıcak su ekstresi yeni doğum yapan kadınlarda süt üretimini artırmak amacıyla (Latorre *ve* Latorre, 1977), Çin'de ise sakinleştirici, tansiyon düşürücü ve iltihap giderici olarak

(Cheng *ve ark.*, 1987), Japonya'da şeker hastalığı tedavisinde kullanılmıştır (Matsumoto *ve ark.*, 1993; Shimizu *ve ark.*, 1988). Guatamala'da göz nezlesini tedavi etmek amacıyla (Caceres *ve ark.*, 1987) kullanılır. Kenya'da kuru yaprakların ekstresi ve infüzyonu arpacık ve göz nezlesi gibi rahatsızlıklarda kullanılır (Klauss *ve* Adala, 1994; Loewenthal *ve* Pe'er, 1991). Tayland'da kuru yapraklardan elde edilen sıcak su ekstresi kalbi ve sinir sistemini kuvvetlendirici olarak kullanılmaktadır (Laohapaiboon *ve* Tosukhowong, 1981). Ülkemizde kuru yaprakların dekoksiyonu, bir süre bekletildikten sonra iltihaplı göz hastalıklarının tedavisinde ve göz yorgunluğunu gidermek amacıyla haricen kullanılır (Tuzlacı, 2006). Midevi, kuvvet verici, antioksidan, uyarıcı, yağ yıkımını arttırıcı, metabolizmayı hızlandırıcı, açlık-susuzluk hissini azaltıcı, idrar söktürücü olarak ve ishale karşı tüketilir (Baytop, 1999; Çubukçu *ve ark.*, 2002; Demirezer *ve ark.*, 2022; Meriçli, 2009, Yeşilada *ve ark.*, 1995).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Yeşil çay, bazı enzimlerin modülasyonunu değiştirebilmektedir. Dolayısı ile yeşil çay ekstresi içeren preparatların günümüzde yaygın bir biçimde kullanılması ilaç etkileşimi riskini artırmaktadır. Çoğu ilacın metabolizasyonundan sorumlu olan CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinin, yeşil çayın içerdiği kateşinlerden nasıl etkilendiğiyle ilgili yapılan bir çalışmada, katılımcılara bu enzimlerle metabolize olduğu bilinen kafein, dekstrometorfan, losartan veya buspiron ile birlikte yüksek miktarda kateşin içeren yeşil çay ekstresi verilmiştir. Sonuçlara bakıldığında yeşil çay kateşinlerinin CYP1A2, CYP2D6 ve CYP2C9 izoenzimleri üzerinde bir etkisi olmadığı fakat CYP3A4 aktivitesinde az bir miktar düşüşe sebep olduğu görülmüştür. Bu azalmanın ilaç etkileşimi riski oluşturmayacağı belirtilmiştir (Chow *ve ark.*, 2006).

Yeşil çay ekstresi, insan ve *in vitro* çalışmalarda potansiyel ilaç etkileşimleri açısından araştırılmış ve çelişkili sonuçlar bulunmuştur. *In vitro* çalışma sonuçlarında potansiyel etkileşimler gözlenmişken, insan klinik deneylerinde majör metabolik enzimler CYP2D6 ve CYP3A4 üzerinde herhangi bir etki bulunmamıştır (Donovan *ve ark.* 2004; Asher *ve ark.* 2017). Bununla birlikte yeşil çay ekstresinin simvastatin konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir (Werba *ve ark.*, 2008; Asher *ve ark.* 2017), bunun nedeninin de P-gp inhibisyonu olduğu belirtilmiştir. Yeşil çay

ekstresinin statinler, florokinolonlar, bazı beta blokerler, imatinib ve antiretroviraller dahil olmak üzere birçok ilacın taşınmasında yer alan ilaç taşıyıcıları OATP1A1 ve OATP1A2'yi inhibe edebileceği gösterilmiştir (Misaka *ve ark.,* 2014; Asher *ve ark.,* 2017). Bu nedenle, P-gp, OATP1A1 veya OATP1A2 tarafından taşınan ilaçlarla yeşil çay eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Yeşil çay ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yeşil çay (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2],[*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Anemi (Kansızlık) İlaçları			
Demir preparatları	Demir preparatlarının emilimi azalır (Klinik çalışma)	Demir eksikliği anemisi (kansızlık) [*]	Samman *ve ark.*, 2001; Ullmann *ve ark.*, 2005
Folik asit	Folik asitin biyoyararlanımı azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Makrositik megaloblastik anemi[*]	Alemdaroglu *ve ark.* 2008
Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar (İmmünsupresif Ajanlar)			
Takrolimus	İlacın kandaki düzeyi artar (Vaka raporu)	Titreme, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma, ürtiker, enfeksiyonlar[*]	Vischini *ve ark.*
Depresyon İlaçları (Antidepresanlar)			
Essitalopram	İlacın kandaki düzeyi artar (*In vitro* ve tavşanlarda yapılan *in vivo* çalışma)	Antidepresan etkide azalma	Krishna *ve ark.*, 2013

Kalp İlaçları (Kardiyak Glikozitler)			
Digoksin	İlacın kandaki düzeyi ve biyoyararlanımı azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma(*)	Kim *ve ark.* 2018
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Beta Bloke Edici Ajanlar)			
Nadolol	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Kan basıncında artma	Misaka *ve ark.* 2014
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/ACE İnhibitörleri)			
Lisinopril	İlacın kandaki düzeyi ve klirensi azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	İlacın etkisinde azalma(*)	Misaka *ve ark.* 2021
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Nikardipin	İlacın biyoyararlanımı artar (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Hipotansiyon(*)	Choi *ve ark.*, 2009
Verapamil	İlacın biyoyararlanımı artar (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Hipotansiyon(*)	Chung *ve ark.*, 2009

Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Bortezomib	Antagonistik etkileşim (*In vitro* çalışma)	İlacın etkisinde azalma(*)	Golden *ve ark.*, 2009
İrinotekan	İlacın plazmadaki yarı ömrü uzar (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Lin *ve ark.*, 2008
Tamoksifen	İlacın kandaki düzeyi artabilir (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Shin *ve ark.*, 2009
5-Florourasil	İlacın biyoyararlanımı artar (*In vitro* ve sıçanlarda yapılan çalışmalar)	Sitotoksisite artar	Qiao *ve ark.* 2011
Sunitinib	İlacın biyoyararlanımı-azalır	Belirtilmemiş	Ge *ve ark.* 2011
İmatinib	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Darweesh *ve ark.* 2020
Kolesterol Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları/HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri)			
Atorvastatin	İlacın absorpsiyonu-azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Abdelkawy *ve ark.* 2020
Rosuvastatin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Kim *ve ark.*, 2018

Simvastatin	İlacın biyoyararlanımı artar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Yeşil çay statin intoleransına sebep olarak kas ağrısı yapar	Werba *ve ark.* 2008
Fluvastatin	İlacın metabolizması baskılanır (CYP2C9 inhibisyonu) (*In vitro* çalışma) Herhangi bir etkileşim görülmez (Klinik bulgu)		Misaka *ve ark.* 2018
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	Antagonistik etkileşim (Vaka raporu)	INR'de azalma sonucu pıhtı atma riski	Taylor *ve ark.* 1999
Ruhsal Bozukluk İlaçları (Antipsikotikler)			
Ketiapin	İlacın biyoyararlanımı azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Psikozda şiddetlenme görülebilir	Ezzeldin *ve ark.*, 2015
Klozapin	İlacın kandaki düzeyi azalır (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Jang *ve ark.*, 2005
Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları (Erektil Disfonksiyon-İktidarsızlık İlaçları)			
Sildenafil	İlacın biyoyararlanımı artar (Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma)	Belirtilmemiş	Hegazy, 2013

[1] *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

[2]Çalışmada, etkileşimin klinik sonucu konusunda bilgi verilmemişse 'Belirtilmemiş' ifadesi kullanılmıştır. Kandaki düzeyi değişmeyen ve yeşil çay ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.

[*]Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.

SONUÇ

Yeşil çay yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kafeinsiz yeşil çay ekstresinin ilaç metabolize edici enzimler sitokrom P-450, 2D6 ve 3A4'ün aktivitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve yeşil çayın CYP2D6 veya CYP3A4 izoenzimleri üzerinde etkili olmadığını gösterilmiştir (Donovan *ve ark.*, 2004). Yeşil çay kullanımıyla bağlantılı olarak yayınlanan vaka raporlarının, yalnızca birkaçında insan karaciğer ve bağırsak mikrozomal CYP2C8, CYP2B6, CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C19 izoenzimlerinin *in vitro* olarak yeşil çay kateşinleri tarafından kısmen inhibisyonu gözlenmesine rağmen, ilaç biyoyararlanımına ilişkin bir klinik çalışmada yalnızca CYP3A4 tarafından metabolize edilen substratlar için ilaç düzeyinde bir miktar artış, küçük bir risk oluşturmuş ancak klinik olarak önemli bulunmamıştır (Teschke *ve ark.* 2014).

Kaynaklar

- Abdelkawy, K.S., Abdelaziz, R.M., Abdelmageed, A.M., Donia, A.M., El-Khodary, N.M. 2020. Effects of green tea extract on atorvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 45(3), 351-360.
- Adak, M., Gabar, M. 2011. Green tea as a functional food for better health: A brief review. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2(2), 645-664.
- Alemdaroglu, N.C., Dietz, U., Wolffram, S., Spahn-Langguth, H., Langguth, P. 2008. Influence of green and black tea on folic acid pharmacokinetics in healthy volunteers: potential risk of diminished folic acid bioavailability. *Biopharm. Drug Dispos.* 29(6), 335-348.
- Asher, G.N., Corbett, A.H., Hawke, R.L. 2017. Common herbal dietary supplement–drug interactions. *Am. Fam. Physician*, 96(2, 101-107
- Balentine, D., Wiseman, S., Bouwens, L. 1997. The chemistry of tea flavonoids. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 37(8), 693-704.
- Baytop, T. 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*, 3. Baskı, s. 139-140, Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-7146-86-9).
- Caceres, A., Giron, L.M., Alvarado, S.R., Torres, M.F. 1987. Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20(3), 223-237.
- Chacko, S.M., Thambi, P.T., Kuttan, R., Nishigaki, I. 2010. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin. Med.* 5, 13. doi: 10.1186/1749-8546-5-13.

- Cheng, G.R., Jin, J.L., Wen, Y.X. 1987. The structures of two new flavonoid glycosides from bai-shui-cha, a kind of *Camellia sinensis* L. *Yao Hsueh Hsueh Pao.* 22(3), 203-207.
- Choi, J.S., Burm, J.P. 2009. Effects of oral epigallocatechin gallate on the pharmacokinetics of nicardipine in rats. *Arch. Pharm. Res.* 32(12), 1721-1725.
- Chow, H.S., Hakim, I.A., Vining, D.R., Crowell, J.A., Cordova, C.A., Chew, W.M, Xu, M.J., Hsu, C.H., Moore, J.R., Alberts, D.S. 2006. Effects of repeated green tea catechin administration on human cytochrome P450 activity. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15(12), 2473-2476.
- Chung, J.H., Choi, D.H., Choi, J.S. 2009. Effects of oral epigallocatechin gallate on the oral pharmacokinetics of verapamil in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 30(2), 90-93.
- Çubukçu, B., Meriçli, A.H., Sarıyar, G., Mat, A., Sütlüpınar, N., Meriçli, F. 2002. *Fitoterapi Yardımcı Ders Kitabı*, İÜ Basım ve Yayınevi, İstanbul.
- Darweesh, R.S., El-Elimat, T., Zayed, A., Khamis, T.N., Babaresh, W.M., Arafat, T., Al Sharie, A.H. 2020. The effect of grape seed and green tea extracts on the pharmacokinetics of imatinib and its main metabolite, N-desmethyl imatinib, in rats. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 21(1), 1-15.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2022. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 7. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- Donovan, J.L., Chavin, K.D., Devane, C.L., Taylor, R.M., Wang, J.S., Ruan, Y., Markowitz, J.S. 2004. Green tea (Camellia sinensis) extract does not alter cytochrome p450 3A4 or 2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos.* 32(9), 906-908. doi: 10.1124/dmd.104.000083.
- Ezzeldin, E., Asiri, Y.A., Iqbal, M. 2015. Effects of green tea extracts on the pharmacokinetics of quetiapine in rats. *Evid.-based Complement. Alternat. Med.* Article ID. 615285, doi:10.1155/2015/615285.
- Ferrara, L., Montesano, D., Senatore, A. 2001. The distribution of minerals and flavonoids in the tea plant (*Camellia sinensis*). *Il Farmaco*, 56, 397-401.
- Ge, J., Tan, B.X., Chen, Y., Yang, L., Peng, X.C., Li, H.Z., Lin, H.J., Zhao, Y., Wei, M., Cheng, K. Li, L.H., Dong, H., Gao, F., He, J.P., Wu, Y., Qiu, M., Zhao, Y.L., Su, J.M., Hou, J.M., Liu, J.Y. 2011. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *J. Mol. Med.* 89(6), 595-602.
- Golden, E.B., Lam, P.Y., Kardosh, A., Gaffney, K.J., Cadenas, E., Louie, S.G., Petasis, N.A., Chen, T.C., Schönthal, A.H. 2009. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid–based proteasome inhibitors. *Blood,* 113(23), 5927-5937.
- Gruenwald, J., Brendler, T., Christof, J. 2007. *PDR for Herbal Medicines*, 4th ed. Thomson Healthcare, Montvale, NJ.
- Hegazy, S. 2014. The effect of green tea on sildenafil pharmacokinetics in Egyptian healthy volunteers. *Br. J. Pharm. Res.* 4, 289-300. doi: 10.9734/BJPR/2014/6905
- Jang, E.H., Choi, J.Y., Park, C.S., Lee, S.K., Kim, C.E., Park, H.J., Kang, J.S.,

Lee, J.W., Kang, J.H. 2005. Effects of green tea extract administration on the pharmacokinetics of clozapine in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 57(3), 311-316.

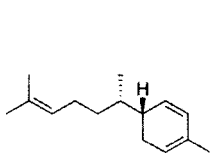
- Kim, T.E., Shin, K.H., Park, J.E., Kim, M.G., Yun, Y.M., Choi, D.H., Kwon, K.J., Lee, J. 2018. Effect of green tea catechins on the pharmacokinetics of digoxin in humans. *Drug Des. Devel. Ther.* 12, 2139-2147.
- Klauss, V., Adala, H.S. 1994. Traditional herbal eye medicine in Kenya. *World Health Forum*, 15(9), 138-143.
- Krishna, V., Gouthami, B., Meyyanathan, S., Gowramma, B., Elango, K., Suresh, B. 2013. In vitro in vivo pharmacokinetic interaction study of escitalopram oxalate when co administered with caffeine/caffeinated beverages. *Open Conf. Proc. J.* 4, 66-71.
- Laohapaiboon, P., Tosukhowong, P. 1981. Antifungal activity of tea seed cake and tea seed extract. *Chula. Med. J.* 24(4), 953-959.
- Latorre, D.L., Latorre, F.A. 1977. Plants used by the Mexican Kickapoo indians. *Econ. Bot.* 31, 340-357.
- Lin, L.C., Wang, M.N., Tsai, T.H. 2008. Food–drug interaction of (-)-epigallocatechin-3-gallate on the pharmacokinetics of irinotecan and the metabolite SN-38. *Chem. Biol. Interactions*, 174(3), 177-182.
- Loewenthal, R., Pe'er, J. 1991. Traditional methods used in the treatment of ophthalmic diseases among the Turkana tribe in North West Kenya. *J. Ethnopharmacol.* 33(3), 227-229.
- Matsumoto, N., Ishigaki, F., lshigaki, A., Iwashina, H., Hara, Y. Reduction of blood glucose levels by tea catechin. 1993. *Biosci. Biotech. Biochem.* 57, 525-527.
- Meriçli, F. 2009. Sağlıklı zayıflamada bitkisel ürünler. *Fitomed.* 8, 24-29.
- Misaka S, Abe O, Sato H, Ono T, Shikama Y, Onoue S, Yabe, H., Kimura, J. 2018. Lack of pharmacokinetic interaction between fluvastatin and green tea in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 74(5), 601-609.
- Misaka, S., Yatabe, J., Müller, F., Takano, K., Kawabe, K., Glaeser, H., Yatabe, M.S., Onoue, S., Werba, J.P., Watanabe, H., Yamada, S., Fromm, M.F., Kimura, J. 2014. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin. Pharm. Therap.* 95(4), 432-438.
- Misaka S., Ono, Y., Uchida, A., Ono, T., Abe, O., Ogata, H., Hideyuki, S., Suzuki, M., Onoue, S., Shikama, Y., Shimomura, K. 2021. Impact of green tea catechin ingestion on the pharmacokinetics of lisinopril in healthy volunteers. *Clin. Transl. Sci.* 14(2), 476-480.
- Misaka S, Yatabe J, Müller F. 2014. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 95(4), 432-438.
- Patel, V.K., Venkatakrishna-Bhatt, H. 1988. Folklore therapeutic indigenous plants in periodontal disorders in India (Review, experimental and clinical approach). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 26(4), 176-184.
- Peterson, J., Dwyer, J., Bhagwat, S., Haytowitz, D., Holden, J. 2005. Major flavonoids in dry tea. *J. Food Comp. Anal.* 18, 487-501.
- Qiao, J., Gu, C., Shang, W., Du, J., Yin, W., Zhu, M., Wang, W., Han, M.,

Lu, W. 2011. Effect of green tea on pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats and pharmacodynamics in human cell lines in vitro. *Food Chem. Toxicol.* 49(6), 1410-1415.

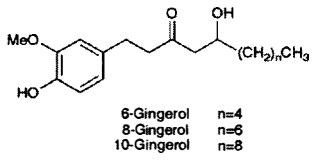
- Samman, S., Sandström, B., Toft, M.B., Bukhave, K., Jensen, M., Sørensen, S.S., Hansen, M. 2001. Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *The Am. J. Clin. Nutr.* 73(3), 607-612.
- Sang, S., Lambert, JD., Ho, CT., Yang, CS. 2011. The chemistry and biotransformation of tea constituents. *Pharmacol. Res.*, 64, 87-99.
- Sharma, V.K., Bhattacharya, A., Kumar, A., Sharma, H.K. 2007. Health benefits of tea consumption. *Tropl. J. Pharm. Res.* 6(3), 785-792.
- Shimizu, M., Wada, S., Hayashi, T., Ikegaya, K., Ogaku, S., Ynano. S., Mortia, N. 1988. Studies on hypoglycemic constituent of Japanese tea. *Ykugaku Zasshi*, 108, 964-970.
- Shin, S.C., Choi, J.S. 2009. Effects of epigallocatechin gallate on the oral bioavailability and pharmacokinetics of tamoxifen and its main metabolite, 4-hydroxytamoxifen, in rats. *Anticancer drugs.* 20(7), 584-588.
- Taylor, J.R., Wilt, V.M. 1999. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann. Pharmacother.* 33(4), 426-428.
- Teschke, R., Zhang, L., Melzer, L., Schulze, J., Eickhoff, A. 2014. Green tea extract and the risk of drug-induced liver injury. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 10(12), 1663-1676. doi: 10.1517/17425255.2014.971011.
- Ullmann, U., Haller, J., Bakker, G., Brink, E., Weber, P. 2005. Epigallocatechin gallate (EGCG) (TEAVIGO™) does not impair nonhaem-iron absorption in man. *Phytomed.* 12(6-7), 410-415.
- Vischini, G., Niscola, P., Stefoni, A., Farneti, F. 2011. Increased plasma levels of tacrolimus after ingestion of green tea. *Am. J. Kidney Dis.* 58(2), 329.
- Werba, J.P., Giroli, M., Cavalca, V., Nava, M.C., Tremoli, E., Dal, B.L. 2008. The effect of green tea on simvastatin tolerability. *Ann Intern. Med.* 149(4), 286-287.
- Yeşilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita, T., Tanaka, T., Takeda, Y, Takaishi Y. 1995. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *J. Ethnopharmacol.*, 46(3), 133-152.

Zencefil
Zingiber officinale Roscoe

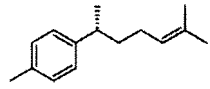
Zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe; Ginger), Zingiberaceae familyasına kayıtlı bir bitkidir. Güneydoğu Asya'da yetişen ve uzun yıllardan beri baharat olarak tüketilen bu bitkinin toprak altı kısımlarının (rizomlarının) antioksidan, iltihap giderici (antienflamatuvar), mikrop öldürücü (antimikrobiyal), kan şekerini düşürücü (antidiyabetik) ve bulantı önleyici (antiemetik) etkileri belirlenmiştir (Ojewole, 2006). Kurutulmuş ve toz edilmiş rizomlar, rizomlardan hazırlanan ürünler ve rizomlardan elde edilen uçucu yağdan bulantı, kusma, gaz şikayetleri, hazımsızlık ve artritte yararlanılmaktadır (Baytop, 2021; Demirezer *ve ark.*, 2019, 2021; EMA Monographs, 2012; Langner *ve ark.*, 1998). Zencefil uçucu yağı mikrop öldürücü (antimikrobiyal) etkisinin yanı sıra aromaterapide romatizma, eklem, sırt ve sinir ağrıları ile fibromiyaljide kullanılan masaj yağlarının bileşiminde yer almaktadır (Demirezer *ve ark.*, 2022a). Aromaterapide bağışıklık sisteminin desteklenmesine yardımcı olmak üzere kullanılan karışımlarda da bulunur (Demirezer *ve ark.*, 2022b). Rizomlarda fenolik bileşikler, organik asitler, polisakkaritler, lipitler ve bitkisel liflerin yanında uçucu yağ ve reçine de bulunur. Uçucu yağın bileşimi başlıca seskiterpen hidrokarbonlar [(-)-α-zingiberen, (+)-ar-kurkumen, (-)-β-seskifellandren, β-farnesen, β-bizabolen], monoterpen alkol ve aldehitlerden oluşur. Rizomlara kendine özgü keskin tadı veren bileşikler gingeroller olarak bilinen metoksi-hidroksifenil-hidroksialkanon türevleridir (Şekil 1). Rizomlar kuruduğu zaman bu bileşikler dehidratasyon türevleri olan şogollere dönüşür. Rizomlarda kersetin, zingeron, gingerenon-A ve 6-gingerdion isimli fenolik bileşikler de bulunmaktadır (Ali *ve ark.,* 2008; Govindarajan, 1982; Kılıç *ve* Eser, 2011).



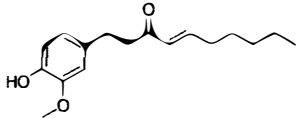
Zingiberen



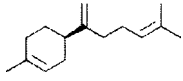
Gingeroller



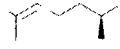
Ar-Kurkumen



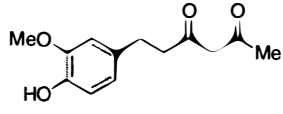
6-Şogol



β-Bizabolen



β-Seskifellandren



6-Gingerdion

Şekil 1. Zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe) rizomlarında bulunan bazı önemli bileşikler

Zencefil uzun yıllardan beri gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında ve özellikle de bulantı ve kusmalarda antiemetik etkisinden yaralanılan, geleneksel kullanıma sahip bir bitkidir (Langner *ve ark.,* 1998). Araç tutmalarına karşı seyahatten bir saat önce yetişkinlerde ve çocuklarda zencefil rizomları kullanılır. Semptomatik tedavide zencefil içeren ürünler yetişkinlerde günde 180 mg dozda ağız yoluyla beş gün süre ile kullanılmaktadır. Zencefil genellikle iyi tolere edilen bir bitkidir. Ancak rizomlar ve zencefil ürünleri 18 yaşın altındaki gençlerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır (EMA Monographs, 2012). Hamilelik döneminde görülen bulantılarda kullanılması sırasında herhangi bir toksisite görülmemesine rağmen, yeterli klinik çalışma bulunmaması nedeniyle emzirme döneminde de kullanılması önerilmez.

Zencefil rizomlarının antiemetik etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bu etkinin rizomların gösterdiği serotonin inhibitörü etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir (Bode *ve* Dong, 2011). Antiemetik etkiyi belirlemek üzere rizomlardan hazırlanan preparatlar ve (antiemetik bir ilaç) olan dramamin ile yapılan çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, zencefil preparatlarının kusmayı anlamlı bir şe-

kilde azalttığı tespit edilmiştir (Grøntved *ve ark.* 1988). Hamilelikte görülen bulantılarda zencefil preparatlarının etkisini belirlemek üzere 675 birey üzerinde yapılan çift kör randomize klinik çalışmalarda, plaseboya göre çok daha fazla etkili olduğu ve aynı zamanda da güvenli kullanılabileceği tespit edilmiştir (Borrelli *ve ark.*, 2005; McParlin *ve ark.*, 2016; Viljoen *ve ark.*, 2014). Ameliyat sonrası görülen bulantılarla ilgili olarak 363 hasta üzerinde yapılan çalışmalarda da etkili olduğu gözlenmiştir (Arfeen *ve ark.*, 1995; Chaiyakunapruk *ve ark.*, 2006; Ernst ve Pittler, 2000). Benzer şekilde jinekoloji ameliyatlarında da anestezi sonrası görülen kusmayı azalttığı (Bone *ve ark.*, 1990); randomize olarak yapılan bir klinik çalışmada antitüberküloz ilaç kullanımı sonrasındaki kusmayı önlediği tespit edilmiştir (Emrani *ve ark.*, 2016). Kemoterapi uygulamalarında görülen bulantı ve kusmalarda da zencefil preparatlarının etkili olduğu klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (Panahi *ve ark.*, 2012; Pillai *ve ark.*, 2011; Ryan *ve ark.*, 2012; Shankar *ve ark.*, 2015; Sontakke *ve ark.*, 2003). Ancak bir jinekoloji kliniğinde sisplatin uygulanan kemoterapi hastalarında ortaya çıkan bulantılarda, zencefil rizomlarının etkili olmadığının belirlendiği de rapor edilmiştir (Manusirivithaya *ve ark.*, 2004). Vertigo hastalığında görülen bulantıya da etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Wood *ve ark.*, 1988). Rizomlarda bulunan gingeroller ve 6-şogol prostaglandin sentezini inhibe ederek iltihap giderici (antienflamatuvar) etki gösterir (Koo *ve ark.*, 2001). Antienflamatuvar etkinin α-tümörnekröz faktör ve *siklooksigenaz* enziminin salgılanmasını inhibe etmesinden kaynaklandığı ve sitokinleri artıran NF-κ_B (Natural Factor κ_B) transkripsiyon faktörünün baskılamasına bağlı olduğu belirlenmiştir (Frondoza *ve ark.,* 2004; Kim *ve ark.*, 2005; Öz *ve ark.,* 2021; Zehsaz *ve ark.*, 2014). Randomize kontrollü olarak planlanan ve osteoartritli yaşlı hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada, zencefil preparatlarının sitokinleri azalttığı tespit edilmiştir (Mozaffari-Kjosravi *ve ark.*, 2016). 8-gingerol, 10-gingerol ve 6-şogol'ün kuvvetli antioksidan ve antienflamatuvar etkileri nedeniyle kronik dejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olduğu da saptanmıştır (Dugasani *ve ark.*, 2010; Mascolo *ve ark.*, 1989; Mashhadi *ve ark.*, 2013; Si *ve ark.*, 2018; Yusof, 2016).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Zencefil rizomlarında bulunan kimyasal bileşikler, ilaçların metabolizasyonunda önemli olan insan sitokrom P450 (CYP 450) izoformların-

dan CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 ile hidrojen bağı oluşturmak suretiyle, bu izoenzimleri değişik düzeyde inhibe etmektedir (Anzenbacher *ve* Anzenbaherova, 2001; Zhou *ve ark.*, 2003; Zhou *ve* Zhou, 2009). Zencefil ve zencefil preparatlarının bazı ilaçlarla birlikte kullanılmaları durumunda; bu izoenzimler ile bitkideki kimyasal bileşikler arasındaki etkileşme sonucu, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Rizomlarda bulunan bileşiklerin, izoenzimlerin amino asit zincirlerinin farklı konumları ile etkileştiği bazı docking çalışmaları ile *in vitro* olarak incelenmiş ve bileşiklerin en fazla CYP2D6 izoenzimi ile etkileştiği tespit edilmiştir (Qiu *ve ark.*, 2015). CYP2D6 izoenzimi ayrıca bitkideki toksik bileşiklerin etkisini hidroksil ve karbonil grupları üzerinden ortadan kaldırmaktadır (Coon, 2005). Rizomlarda bulunan bileşiklerden 6-gingerol'ün CYP3A4 izoenzimini inhibe ettiği (IC_{50} 21,6 μg/mL) belirlenmiştir (Kim *ve ark.*, 2012). 6-Gingerol ayrıca *UDP-glukuronozil-transferaz* enzimlerinin substratı olarak birçok ilacın metabolizmasını da etkiler (Williamson *ve ark.*, 2009) Zencefil preparatlarının, sıçanlara bağışıklık sistemini (immün sistem) baskılayıcı bir ilaç olan siklosporinden 2 saat önce verildiğinde dahi ilacın oral biyoyararlanımını belirgin bir şekilde azalttığı tespit edilmiştir. Zencefil preparatları ile siklosporinin oral yolla eşzamanlı kullanılması, siklosporinin biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltırken; siklosporinin parenteral olarak verilmesi halinde ilacın farmakokinetik özelliklerinde değişikliğe sebep olmamaktadır (Chiang *ve ark.*, 2006). Zencefil ile siklosporin etkileşimine ait bulguların da kapsamlı klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir.

Kontrollü klinik çalışmaların sınırlı olması nedeniyle bitki-ilaç arasındaki etkileşmeler, preklinik bulgularla açıklanmıştır. Zencefil, bu izoenzimler ile metabolize olan ve özellikle tedavi indeksi dar olan ilaçlar (örn. varfarin) ile birlikte kullanıldığında ilaçların farmakokinetik özelliklerini değiştirmektedir. Pıhtılaşmayı önleyen antikoagülan ilaçlar ile birlikte zencefil preparatları kullanıldığı zaman INR (International Normalized Ratio) düzeyinin artması sonucunda kanama riski oluşmaktadır (Srivastava, 1984; Williamson *ve ark.*, 2009). Diğer taraftan varfarin ile zencefil arasındaki etkileşmenin bileşiğin *S* veya *R* konfigürasyonuna bağlı olarak da değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Zencefil ile varfarin enantiyomerleri arasındaki etkileşme, bitkinin CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimlerini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır (Chan *ve*

ark., 1994; Redman, 2001). CYP2C9 ile metabolize olan *S*-varfarin ile zencefil bileşikleri arasındaki etkileşme *S*-7-hidroksivarfarin oluşumuna neden olmakta; CYP1A2 ile metabolize olan *R*-varfarin ise *R*-6-hidroksivarfarin ve *R*-10-hidroksivarfarin'e dönüşmekte; CYP3A4 ise *R*-varfarini *R*-10-hidroksivarfarin'e dönüştürmektedir. Hem izoenzimler hem de varfarin'in enantiyomerleri arasındaki etkileşme farklılıkları ilacın tedavi edici etkisinin değişmesine sebep olmaktadır. Varfarin enantiyomerlerinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini tespit etmek amacıyla 12 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir klinik çalışmada; *S*- ve *R*-varfarinin plazmadaki yarı ömrü ile ilacın zencefil ile birlikte verilmesi durumundaki yarı ömrü karşılaştırılmıştır. *S*- ve *R*-varfarinin plazmadaki yarı ömürleri arasında fark bulunmadığı ve zencefilin varfarin kullanımında gözlenen INR değerinde de belirgin bir değişikliğe sebep olmadığı (Varfarin INR=7.5, Varfarin-zencefil INR= 8.1) tespit edilmiştir (Jiang *ve ark.*, 2005). Daha önceki yıllarda yapılan çalışmada (Srivastava, 1984) elde edilen sonuçlar ile sonraki araştırmaların (Jiang *ve ark.*, 2005) sonuçlarındaki farklılıkları açıklamak için zencefil ile varfarin enantiomerleri arasındaki etkileşmelerin ve INR değerlerinin belirlenmesinde daha fazla kontrollü klinik çalışmanın yapılması gereklidir.

Kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin, CYP3A4 izoenzimi aracılığı ile metabolize olarak dehidronifedipin'e dönüşmektedir. Zencefil preparatlarında bulunan 6-gingerol platelet agregasyonunu inhibe ederek anti-platelet etki gösterdiğinden; nifedipin, zencefil preparatları ile birlikte alındığında antiplatelet etkideki artışa bağlı olarak sinerjik bir ilaç etkileşmesi oluşmaktadır. Sağlıklı bireylerde zencefil-nifedipin kullanılması platelet agregasyonunu iki kat, yüksek tansiyon hastalarında ise üç kat artırmaktadır. Zencefil ile indüklenen farmakodinamik etkileşme, nifedipinin tedavi etkisindeki artış ile sonuçlanmaktadır (Young *ve ark.*, 2006).

Zencefil rizomlarında bulunan 6-gingerol, ilaç taşıyıcı proteinlerden P-glikoprotein'i (P-gp) inhibe etmektedir. Bu nedenle zencefil ürünleri ile P-gp'nin substratı olan ilaçların eşzamanlı olarak kullanılması halinde ilaçların etkilerinde bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Kim *ve ark.*, 2018; Zhou *ve ark.*, 2004). Öte yandan HCT-116, HepG2, MCF-7 ve HeLa hücre serileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, gingerolün hücre içinde doksorubisin birikimini artırarak karaciğer kanser hücrelerinde ilacın etkisinin artmasına neden olduğu ve ilacın damarlardaki

toksisitesine karşı koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir (Al-Abbasi *ve ark.*, 2016). Ancak elde edilen bu sonuçların geniş kapsamlı klinik araştırmalarla kanıtlanması gerekmektedir. Diğer taraftan zencefil rizomlarındaki bileşiklerin P-glikoprotein'i inhibe etmesi, rizomların kansere karşı koruyucu olabileceğini de düşündürmektedir (Kim *ve ark.*, 2018).

Zencefil ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Zencefil (*Zingiber officinale* Roscoe) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[2][*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Aspirin	Aditif etkileşim (Farelerde yapılan çalışma)	Kanama riski artar, diş eti kanamaları, hematuri, morarmalar[*]	Kim *ve ark.*, 2018; Koo *ve ark.*,2001
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar/Diğer Antibakteriyeller			
Metronidazol	İlacın kandaki düzeyi ve biyoyararlanımı artar, yarı ömrü uzar, eliminasyon hızı azalır (Tavşanlarda yapılan çalışma)	Gastrointestinal sistemde kanama riski, nöropati	Okonto *ve ark.*, 2008; rxlist.com
Bağışıklık Sistemini Baskılayıcı İlaçlar (İmmunsupresif Ajanlar)			
Siklosporin	İlacın biyoyararlanımı azalır (Sıçanlarda oral yolla yapılan çalışma)	Böbrek ve/ veya karaciğerde hasar, bağışıklık sisteminin baskılanması, serebral toksisite	Chiang *ve ark.*, 2006; rxlist.com

	İlacın biyoyararlanımı değişmez (Sıçanlarda parenteral yolla yapılan çalışma)	-	Chiang *ve ark.*, 2006; rxlist.com
Bulantı ve Kusmada Önleyici İlaçlar (Antiemetikler)			
Dimenhidrinat	Aditif etkileşim (Klinik çalışma)	Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk	Grontved *ve ark.*, 1998
Fiziksel ve Mental Performansı Artıran İlaçlar (Psikostimülan İlaçlar/Ksantin Türevleri)			
Kafein	Kafeinin kandaki düzeyi değişmez (Düşük düzeyde CYP1A2 inhibisyonu)	-	drugs.com
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	İlacın kandaki düzeyi artar	Hipotansiyon, periferik ödem(*)	rxlist.com
Diltiazem	İlacın kandaki düzeyi artar	Hipotansiyon, periferik ödem(*)	rxlist.com
Felodipin	İlacın kandaki düzeyi artar	Hipotansiyon, periferik ödem(*)	rxlist.com
Isradipin	İlacın kandaki düzeyi artar	Hipotansiyon, periferik ödem(*)	rxlist.com
Nifedipin	İlacın kandaki düzeyi artar, (Gönüllü hasta ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışma) Sinerjistik etkileşim (*In vitro* çalışma)	Hipotansiyon, nadir vakalarda kızarma, periferik ödem, baş ağrısı, miyokard enfarktüsü	Young *ve ark.*, 2006 Kim *ve ark.*, 2012
Verapamil	İlacın kandaki düzeyi artar	Hipotansiyon, periferik ödem(*)	rxlist.com

Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi artar	Hipotansiyon, periferik ödem, potasyum miktarında artış(*)	drugs.com
Kas İskelet İlaçları/Steroid Olmayan Antienflamatuar ve Antiromatik İlaçlar			
Diklofenak	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 inhibisyonu)	Gastrointestinal sistemde kanama, ülser	drugs.com
İbuprofen	İlacın kandaki düzeyi artar (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma	Gastrointestinal sistemde kanama, ülser	Bliddal *ve ark.*, 2000
Naproksen	İlacın kandaki düzeyi artar	Gastrointestinal sistemde kanama, ülser	drugs.com
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları)			
Atorvastatin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP 3A4 inhibisyonu) (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Transaminaz enziminde artış, miyopati (kas lifleri hastalığı), ani böbrek hasarı, mide-bağırsak şikayetleri, karaciğer iltihaplanması	Heeba *ve* Abd-Elghany, 2010
Öksürük İlaçları			
Dekstrometorfan	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2D6 inhibisyonu)	Hipertansiyon, koordinasyon bozukluğu	drugs.com

Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Heparin Grubu İlaçlar)			
Enoksaparin	Aditif etkileşim	Kanama riski artar, diş eti kanamaları, hematuri, morarmalar(*)	drugs.com
Heparin	İlacın kandaki düzeyi artar	INR'de artma, mide- bağırsak sisteminde kanama riski	drugs.com
Varfarin	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP2C9 ve CYP3A4 inhibisyonları) (Sağlıklı ve hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	INR'de artma, mide- bağırsak sisteminde kanama riski	Chan *ve ark.*, 1994; Jiang *ve ark.*, 2005; Redman, 2001; Shalansky *ve ark.*, 2007
	Platelet agregasyonu inhibisyonu *(In vitro* çalışma)	-	Srivastava, 1984
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Klopidogerol	İlacın kandaki düzeyi artar (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	INR'de artma, kanama riski	drugs.com; Saw *ve ark.*, 2006
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Kan Sulandırıcı İlaçlar) (Antitrombotik İlaçlar/Vitamin K Antagonistleri			
Fenprokumon	İlacın kandaki düzeyi artar (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	INR'de artma, Mide-bağırsak sisteminde kanama riski	Kruth *ve ark.*, 2004

Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/İnsülinler ve Analogları			
İnsülin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme(*)	drugs.com; rxlist.com
Şeker Hastalığı (Diyabet) İlaçları/Kan Şekerini Düşüren İlaçlar			
Glibenklamid	Aditif etkileşim	İnsülin direnci artar, kan şekeri düzeyinde düşme(*)	drugs.com; rxlist.com
Glimepirid	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme(*)	drugs.com; rxlist.com
Metformin	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme(*)	drugs.com; rxlist.com
Pioglitazon	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	Kan şekeri düzeyinde düşme(*)	drugs.com; rxlist.com
Rosiglitazon	Aditif etkileşim	Kan şekeri düzeyinde düşme(*)	drugs.com; rxlist.com
Uyku Verici ve Yatıştırıcı İlaçlar (Hipnotik ve Sedatif İlaçlar)			
Midazolam	İlacın kandaki düzeyi artar (CYP3A4 inhibisyonu)	EKG'de QT aralığında uzama ile karakterize kardiyak aritmiler, kemik iliğinde baskılanma (miyelotoksisite)(*)	drugs.com

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(2) *Kandaki düzeyi değişmeyen ve zencefil ile arasında bir etkileşim görülmeyen ilaçlar veya maddeler için '-' işareti kullanılmıştır.*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Zencefil rizomları ve rizomlardan hazırlanan formülasyonlar, uzun yıllardan beri mide bağırsak sistemi rahatsızlıklarında özellikle bulantı ve kusmalarda kullanılmaktadır (Ernst *ve* Pittler, 2000; Jewell *ve* Young, 2003; Stewart *ve ark.*, 1991). Ayrıca iltihap giderici (antienflamatuvar)

etkisi nedeniyle zencefil formülasyonlarından romatizma, kas ve eklem ağrılarında da yararlanılmaktadır (Altman *ve* Marcussen, 2001; Black *ve ark*., 2010; Srivastava *ve* Mustafa, 1992; Wigler *ve ark*., 2003). Bugüne kadar yapılan çalışmalara bakıldığında, zencefil rizomlarının ilaçların metabolizmasında önemli rolleri olan sitokrom P450 izoenzimleri üzerinde çok belirgin inhibisyonlarının bulunmadığı görülmektedir. Bu nedenle zencefil rizomlarının ilaçlarla beraber tüketilmesinin güvenli olduğu düşünülmektedir (Colalto *ve ark*., 2010; EMA Monographs, 2012; Merily *ve* Kuhn, 2002). Bununla beraber bitkinin rizomlarındaki bileşikler CYP2D6 ve CYP3A4 gibi önemli bazı CYP izoenzimlerini inhibe ettiğinden zencefil ürünlerinin pıhtılaşmayı önleyen ilaçlar gibi tedavi indeksi dar olan ilaçlarla beraber tüketilmesi, ilaçların etkilerini değiştirebilmektedir. Ayrıca zencefil ürünleri ile kullanılan bazı ilaçlar aralarındaki farmakodinamik etkileşmeler (aditif etkileşme gibi) de ilaçların etkilerinde değişikliklere sebep olabilmekte ve buna bağlı olarak da bazı yan etkiler görülebilmektedir (Mukkavilli, 2014; Zhang, 2008). Fakat zencefil ile ilaçlar arasında vurgulanan etkileşimler daha ziyade hayvan çalışmaları sonucunda varılan bulgulara dayanmaktadır. Zencefil-ilaç etkileşimleri konusundaki klinik çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle bu konuda kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. Yine de zencefil preparatlarının bazı ilaçlar ile etkileşebileceği göz önünde bulundurularak, özellikle tedavi doz aralığı dar olan ilaçlarla beraber kullanılmaması; kalp ve diyabet hastaları ile protrombin zamanının ayarlandığı hastaların bilgilendirilmesi ve takip edilmesi önemlidir. Ayrıca zencefilin bazı bitkilerden (Gingko, Ginseng, sarımsak ve zerdeçal) hazırlanan preparatlar ile birlikte kullanılması sırasında kanama riskinin artabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Jiang *ve ark*., 2005; Srivastava, 1984). Zencefil-ilaç etkileşimleri konusu henüz tüm kuşkuları giderecek düzeyde verilere sahip olmadığından, bu konunun iyi planlanmış klinik çalışmalarla kanıtlanması gerekir.

Kaynaklar

- Al-Abbasi, F.A., Alghamdi, E.A., Baghdadi, M.A., Baghdadi, M.A., Alamoudi, A.J., El-Bassossy, H.M., Aseeri, A.H., Al-Abd, A.M. 2016. Gingerol synergizes the cytotoxic effects of doxorubicin against liver cancer cells and protects from its vascular toxicity. *Molecules,* 21(7), 886. doi: 10.3390/molecules21070886.
- Ali, B.H., Blunden, G., Tanira, M.O., Nemmar, A. 2008. Some phytochemi-

cal, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem. Toxicol.* 46(2), 409-420.
- Altman, R.D., Marcussen, K.C. 2001. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 44, 2531-2538.
- Anzenbacher, P., Anzenbacherova, E. 2001. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol. Life Sci.* 58(5-6), 737-747.
- Arfeen, Z., Owen, H., Plummer, J.L., Isley, A.H., Sorby-Adams, RAC., Doecke, C.J., 1995. A double-blind randomized controlled trial of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting, *Anaesth. Intens. Care,* 23, 449-452.
- Baytop, T., 2021. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi-Geçmişte ve Bugün*, 3. Baskı, Ankara Nobel Kitabevleri, Ankara. (ISBN: 978-625-714-686-9).
- Black, C.D., Herring, M.P., Hurley, D.J., O'Connor, P.J. 2010. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces muscle pain caused by eccentric exercise. *J. Pain.* 11(9), 894-903.
- Bliddal, H., Rosetzsky, A., Schlichting, P., Weidner, M.S., Andersen, L.A., Ibfelt, H.-H., Christensen, K., Jensen, O.N., Barslev, J. 2000. A randomized, placebo-controlled, cross-over study of ginger extracts and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 8, 9-12.
- Bode, A.M., Dong, Z. 2011. The amazing and mighty Ginger, in: Benzie, I.F.F, Wachtel-Galor, S. (Eds.), *Herbal Medicine-Biomolecular and Clinical Aspects,* 2nd. ed., CRC Press, Taylor & Francis Group LLC, Boca Raton FL. (ISBN: 13-978-1-4398-08 19).
- Bone, M.E., Wilkinson, D.J., Young, J.R., McNeil, J., Charlton, S. 1990. Ginger root-A new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Anaesthesia,* 45, 669-671.
- Borrelli, F., Capasso, R., Aviello, G., Pittler, M.H., Izzo, A.A. 2005. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet. Gynecol.* 105, 849-856.
- Chaiyakunapruk, N., Kitikannakorn, N., Nathisuwan, S., Leeprakobboon, K., Leelasettagool, C. 2006. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 194, 95-99.
- Chan, E., McLachlan, A., O'Reilly, R., Rowland, M. 1994. Stereochemical aspects of warfarin drug interactions: use of a combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Clin. Pharmacol. Ther.* 56(3), 286-294.
- Chiang, H.M., Chao, P.D., Hsiu, S.L., Wen, K.C., Tsai, S.Y., Hou, Y.C. 2006. Ginger significantly decreased the oral bioavailability of cyclosporine in rats. *Am. J. Chin. Med.* 34(5), 845-855.
- Colalto, C. 2010. Herbal interactions on absorption of drugs: mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol. Res.* 62(3), 207-227.
- Coon, M.J. 2005. Cytochrome P450: nature's most versatile biological catalyst, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*45, 1-25.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler*, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-605-7674-34-0).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A. 2021. *A'dan Z'ye Tıbbi Yağlar*

ve Aromatik Sular, 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-7685-15-3).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022a. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-3, Ağrı Dindiriciler,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-00-5).
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Şener, B., Köroğlu, A., 2022b. *A'dan Z'ye Aromaterapi Karışımları-5, Bağışıklık, Alerji, Solunum, Sindirim, Antimikrobiyal Dezenfektanlar,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-625-8222-12-8).
- drugs.com/drug-interactions/ginger-index.html.
- Dugasani, S., Pichikac, M.R., Nadarajah, V.D., Balijepalli, M.K., Tandraa, S., Korlakunta, J.N. 2010. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *J. Ethnopharmacol.* 127, 515-520.
- EMA Monographs. 2012. EMA/HMPC/749154/2010, Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma.
- Emrani, Z., Shojaei, E., Khalili, H. 2016. Ginger for prevention of antituberculosis-induced gastrointestinal adverse reactions including hepatotoxicity: A randomized pilot clinical trial. *Phytother. Res.* 30, 1003-1009.
- Ernst, E., Pittler, M.H. 2000. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br. J. Anaesth.* 84, 367-371.
- Frondoza, C.G., Sohrabi, A., Polotsky, A., Phan, P.V., Hungerford, D.S., Lindmark, L. 2004. An *in vitro* screening assay for inhibitors of proinflammatory mediators in herbal extracts using human synoviocyte cultures. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* 40, 95-101.
- Govindarajan, V.S.1982. Ginger-chemistry, technology, and quality evaluation: Part 2. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 17, 189-258.
- Grontved, A., Brask, T., Kambskard, J., Hentzer, E. 1988. Ginger root against seasickness. A controlled trial on the open sea. *Acta Otolaryngol.* 105, 45-49.
- Heeba, G.H., Abd-Elghany, M.I. 2010. Effect of combined administration of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and atorvastatin on the liver of rats. *Phytomed.* 17(14), 1076-1081. doi: 10.1016/j.phymed.2010.04.007.
- Jewell, D., Young, G. 2003. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD000145.
- Jiang, X., Williams, K.M., Liauw, W.S., Ammit, A.J., Roufogalis, B.D., Duke, C.C., Day, R.O., McLachlan, A.J. 2005. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 59(4), 425-432. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02322.x.
- Kılıç, N., Eser, P. 2011. *Zingiber officinale* - Zencefil, in: Demirezer, L. Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (Editörler), "*FFD Monografları- Tedavide Kullanılan Bitkiler*", MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. (ISBN: 978-975-567-073-7).
- Kim, H.W., Murakami, A., Abe, M., Ozawa, Y., Morimitsu, Y., Williams, M.V., Ohigashi, H. 2005. Suppressive effects of mioga ginger and ginger constituents on reactive oxygen and nitrogen species generation, and the expression of inducible pro-inflammatory genes in macrophages. *Antioxid. Redox Signal.* 7(11-12), 1621-1629. doi: 10.1089/ars.2005.7.1621.

- Kim, I.S., Kim, S.Y., Yoo, H.H. 2012. Effects of an aqueous-ethanolic extract of ginger on cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism. *Pharmazie,* 67(12), 1007-1009.
- Kim, T.H., Shin, S., Yoo, S.D., Shin, B.S. 2018. Effects of phytochemical P-glycoprotein modulators on the pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin in mice. *Molecules, 23*, 349. doi: 10.3390/molecules23020349.
- Koo, K.L., Ammit, A.J., Tran, V.H., Duke, C.C., Roufogalis, B.D. 2001. Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation. *Thromb. Res.* 103(5), 387-397. doi: 10.1016/s0049-3848(01)00338-3.
- Kruth, P., Brosi, E., Fux, R., Morike, K., Gleiter, C.H. 2004. Ginger-associated over anticoagulation by phenprocoumon. *Ann. Pharmacother.* 38(2), 257-260. doi: 10.1345/aph.1D225.
- Langner, E., Greifenberg, S., Gruenwald, J. 1998. Ginger: history and use. *Adv. Ther.* 15, 25-44.
- Manusirivithaya, S., Sripramote, M., Tangjitgamol, S., Sheanakul, C., Leelahakorn, S., Thavaramara, T., Tangcharoenpanich, K. 2004. Antiemetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *Int. J. Gynecol. Cancer,* 14, 1063-1069. doi: 10.1111/j.1048-891X.2004.14603.x.
- Mascolo, N., Jain, R., Jain, S.C., Capasso, F. 1989. Ethnopharmacologic investigation of ginger (*Zingiber officinale* Rascoe). *J. Ethnopharmacol.* 27, 129-140.
- Mashhadi, N.S., Ghiasvand, R., Askari, G., Hariri, M., Darvishi, L., Mofid, M.R. 2013. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: Review of current evidence. *Int. J. Prev. Med.* 4, S36-S42.
- McParlin, C., O'Donnell, A., Robson, S.C., Beyer, F., Moloney, E., Bryant, A., Bradley, J., Muirhead, C.R., Nelson-Piercy, C., Newbury-Birch, D., Norman, J., Shaw, C., Simpson, E., Swallow, B., Yates, L., Vale, L. 2016. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: A systematic review. *JAMA,* 316, 1392-1401. doi: 10.1001/jama.2016.14337.
- Merrily, A., Kuhn, R.N. 2002. Herbal remedies: Drug-herb interactions. *Critical Care Nurse,* 22, 22-35.
- Mozaffari-Khosravi, H., Naderi, Z., Dehghan, A., Nadjarzadeh, A., Fallah Huseini, H. 2016. Effect of ginger supplementation on proinflammatory cytokines in older patients with osteoarthritis: Outcomes of a randomized controlled clinical trial. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 35, 209-218.
- Mukkavilli, R., Gundala, S.R., Yang, C., Donthamsetty, S., Cantuaria, G., Jadhav, G.R., Vangala, S., Reid, M.D., Aneja, R. 2014. Modulation of cytochrome P450 metabolism and transport across intestinal epithelial barrier by ginger biophenolics. *PLoS ONE,* 9(9), e108386. doi: 10.1371/journal.pone.0108386.
- Ojewole, J.A. 2006. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. *Phytother. Res.* 20(9), 764-772.
- Okonta, J.M., Uboh, M., Obonga, W.O. 2008. Herb-drug interaction: a case study of effect of ginger on the pharmacokinetic of metronidazole in rabbit.

Indian J. Pharm. Sci. 70(2), 230-232. doi:10.4103/0250-474X.41462.

- Öz, B., Orhan, C., Tuzcu, M., Şahin, N., Özercan, İ.H., Öner, P.D., Koca, S.S., Juturu, V., Şahin, K. 2021. Ginger extract suppresses the activations of NF-κB and Wnt pathways and protects inflammatory arthritis. *Eur. J. Rheumatol.* 8(4),196-201. doi: 10.5152/eujrheum.2020.20192.
- Panahi, Y., Saadat, A., Sahebkar, A., Hashemian, F., Taghikhani, M., Abolhasani, E. 2012. Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot, randomized, open-label clinical trial. *Integr. Cancer Ther.* 11, 204-211. doi: 10.1177/1534735411433201.
- Pillai, A.K., Sharma, K.K., Gupta, Y.K., Bakhshi, S. 2011. Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer,* 56, 234-238. doi: 10.1002/pbc.22778.
- Qiu, J., Zhou, Z., He, Z., Zhang, X., Zhou, S., Zhu, S. 2015. Estimation of the binding modes with important human cytochrome P450 enzymes, drug interaction potential, pharmacokinetics, and hepatotoxicity of ginger components using molecular docking, computational, and pharmacokinetic modeling studies. *Drug Des. Devel. Ther.* 9, 841-866.
- Redman, A.R. 2001. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing. *Pharmacother.* 21(2), 235-242. doi: 10.1592/phco.21.2.235.34106.
- Ryan, J.L., Heckler, C.E., Roscoe, J.A., Dakhil, S.R., Kirshner, J., Flynn, P.J., Hickok, J.T., Morrow, G.R. 2012. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support. Care Cancer,* 20, 1479-1489. doi: 10.1007/s00520-011-1236-3.
- rxlist.com/ginger/supplements.html.
- Saw, J.T., Bahari, M.B., Ang, H.H., Lim, Y.H. 2006. Potential drug herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 12, 236-241.
- Shalansky, S., Lynd, L., Richardson, K., Ingaszewski, A., Kerr, C. 2007. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacother.* 27(9), 1237-1247. doi: 10.1592/phco.27.9.1237.
- Shankar, A., Roy, S., Malik, A., Julka, P.K., Rath, G.K. 2015. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 16, 6207-6213. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.15.6207.
- Si, W., Chen, Y.P., Zhang, J., Chen, Z.Y., Chung, H.Y. 2018. Antioxidant activities of ginger extract and its constituents toward lipids. *Food Chem.* 239, 1117-1125.
- Sontakke, S., Thawani, V., Naik, M. 2003. Ginger as an antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: a randomized, cross-over, double blind study. *Indian J. Pharmacology,* 35, 32-36.
- Srivastava, K.C. 1984. Aqueous extracts of onion, garlic and ginger inhibit platelet aggregation and alter arachidonic acid metabolism. *Biomed. Biochim. Acta,* 43(8-9), 335-346.

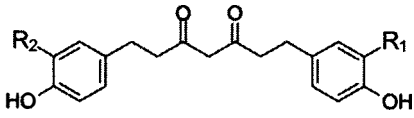
- Srivastava, K.C., Mustafa, T. 1992. Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med. Hypotheses,* 39, 342-348.
- Stewart, J.J., Wood, M.J., Wood, C.D., Mims, M.E. 1991. Effects of ginger on motion sickness susceptibility and gastric function. *Pharmacolog.* 42, 111-120.
- Viljoen, E., Visser, J., Koen, N., Musekiwa, A. 2014. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr. J.* 13, 20-32.
- Wigler, I., Grotto, I., Caspi, D., Yaron, M. 2003. The effects of Zintona EC (a ginger extract)on symptomatic gonarthritis, *Osteoarthritis Cartilage,* 11,783-789.
- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* Pharmaceutical Press, London. (ISBN: 978-0-85369 760-2).
- Wood, C.D., Manno, J.E., Wood, M.J., Manno, B.R., Mims, M.E. 1988. Comparison of efficacy of ginger with various antimotion sickness drugs. *Clin. Res. Pr. Drug Regul. Aff.* 6, 129-136.
- Young, H.Y., Liao, J.C., Chang, Y.S., Luo, Y.L., Lu, M.C., Peng, W.H. 2006. Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am. J. Chin. Med.* 34(4), 545-551.
- Yusof, Y.A.M. 2016. Gingerol and its role in chronic diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 929, 177-207.
- Zehsaz, F., Farhangi, N., Mirheidari, L. 2014. The effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on plasma pro-inflammatory cytokine levels in well-trained male endurance runners. *Cent. Eur. J. Immunol.* 39(2), 174-180.
- Zhang, W., Lim, L.Y. 2008. Effects of spice constituents on P-glycoprotein-mediated transport and CYP3A4-mediated metabolism *in vitro. Drug Metab. Dispos.* 36(7), 1283-1290. doi: 10.1124/dmd.107.019737.
- Zhou, S., Gao, Y., Jiang, W., Huang, M., Xu, A., Paxton, J.W. 2003. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab. Rev.* 35, 35-98.
- Zhou, S., Lim, L.Y., Chowbay, B. 2004. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.* 36, 57-104.
- Zhou, Z.W., Zhou, S.F. 2009. Application of mechanism-based CYP inhibition for predicting drug-drug interactions. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 5(6), 579-605.

Zerdeçal
Curcuma longa L.

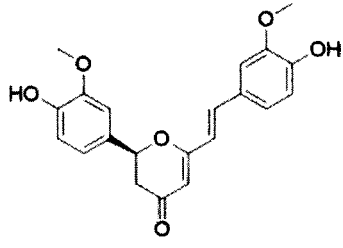
Zerdeçal (*Curcuma longa* L., Turmeric), Zingiberaceae familyasına kayıtlı bir baharat bitkisidir. Hint safranı olarak da bilinir. Anadolu'nun farklı yörelerinde zerdeçöp (Öztürk ve Bellikçi Koyu, 2017), safran kökü, sarıboya ve zerdeçav isimleriyle de tanınır (etimolojiturkce.com). Bitkinin anavatanı Güney Asya'dır; Türkiye'de doğal olarak yetişmez. *Curcuma aromatica* Salisb. (yabani veya aromatik zerdeçal) ve *Curcuma xanthorrhiza* D. Dietr. (Java zerdeçalı) aynı amaçlarla kullanılan diğer türlerdir.

Zerdeçal rizomlarının (toprak altı kısımları) aktif bileşenleri kurkuminoitlerdir. Piyasada kurkumin adı altında diferuloilmetan (kurkumin veya kurkumin I olarak anılır), desmetoksikurkumin (kurkumin II), bisdesmetoksikurkumin (kurkumin III) ve siklokurkumin (kurkumin IV) içeren bir karışım bulunur (Şekil 1). Ticari olarak temin edilebilen 'kurkumin' preparatlarının çoğu saf değildir.

Curcuma aromatica ve *C. xanthorrhiza* rizomları da kurkuminoitler içerir.



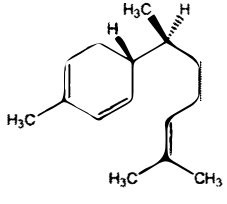
Bileşik	R1	R2
Kurkumin I	OMe	OMe
Desmetoksikurkumin II	H	OMe
Bisdesmetoksikurkumin III	H	H



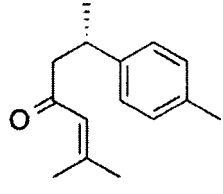
Siklokurkumin (IV)

Şekil 1. Zerdeçal (*Curcuma longa* L.) rizomunda bulunan kurkuminoitler

Zerdeçal uçucu yağı, zingiberen ve esas olarak turmeron içerir (Şekil 2).



Zingiberen



Turmeron

Şekil 2. Zerdeçal (*Curcuma longa* L.) uçucu yağında bulunan bazı önemli bileşikler

Zerdeçal ekstreleri ve ana bileşiği kurkumin, etkinlikleri nedeniyle uzun bir kullanım geçmişine sahiptirler. Bitkilerle tedavide ve geleneksel tıpta zerdeçal rizomları romatoid artrit, kronik üveit, konjonktivit, cilt kanseri, çiçek hastalığı, su çiçeği, yara iyileşmesi, idrar yolu enfeksiyonları ve karaciğer rahatsızlıklarında, vücudun genel enerjisini güçlendirmede, âdet düzensizliğinde ve safra taşını eritmek için kullanılır (Demirezer *ve ark.,* 2019; Köroğlu *ve* Şener, 2017; Öztürk *ve* Bellikçi Koyu, 2017). Günümüzde zerdeçalın etkileri üzerinde ayrıntılı *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. Klinik araştırmalar giderek artmasına rağmen biyolojik etki değerlendirmesi açısından önemli farklılıklar belirtilmiştir. Zerdeçal rizomlarının ana etkin maddesi kurkumin bileşiğinin iltihap giderici, cilt, göz, merkezi sinir sistemi, solunum, kalp damar, mide bağırsak, idrar yolları ve genital sistem ile metabolik bozukluklar üzerindeki etkilerini değerlendiren klinik çalışmalar mevcuttur. Zehirlenmeler ve malign hastalıklar üzerinde de kurkumin bileşiğinin etkisinden bahsedilmektedir (Aggarwal *ve ark.*, 2007; Ammon *ve* ark., 1993; Azuine ve Bhide, 1994; Demirezer *ve ark.*, 2019; Gupta *ve ark.*, 2011, 2013; Salehi *ve ark.*, 2019, Ulbricht *ve ark.*, 2011).

Zerdeçal rizomlarından elde edilen baharatın pek çok biyolojik aktivitesi vardır ve gösterdiği etkiler büyük ölçüde içerdiği kurkuminoit adı verilen bileşiklere atfedilmektedir. Yaygın olarak iltihap giderici ve karaciğer koruyucu olarak kullanılır ve kanserde kemopreventif etkisi (birçok hayvan modelinde tümör oluşumunun engellenmesi) pek çok araştırmanın konusu olmuştur (Williamson *ve ark.*, 2009).

Curcuma longa'nın farmakolojik olarak etkin bileşikleri olan kurkuminoitler ve rizomlardan elde edilen uçucu yağının, koleretik (safranın atılım hızını artırıcı), iltihap giderici, antioksidan, karaciğeri koruyucu, kolesterol düşürücü ve antitümoral etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (ESCOP Monographs, 2003; WHO Monographs, 1999). Zerdeçal uçucu yağında bulunan turmeron ve zingiberenin çoklu biyolojik aktivite sergilediği gösterilmiştir (Lai *ve ark.*, 2004).

Zerdeçal ve kurkumin, özellikle ağız yoluyla (oral) uygulandığında insan için toksik bulunmamıştır. Hayvanlarda mutajenik olmadığı, gebelikte güvenli olduğu gösterilmiştir ancak bu konuda insanlar üzerinde yapılacak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (Soleimani *ve ark.*, 2018).

İlaçlarla Etkileşim Mekanizmaları

Zerdeçalın içeriğinde bulunan kurkumin, kalp damar sistemi (kardiyovasküler) ilaçları, depresyona karşı (antidepresan) kullanılan ilaçlar, kan sulandırıcılar (antikoagülanlar), antibiyotikler, kemoterapötik ajanlar ve alerjiye karşı (antihistaminikler) kullanılan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında C_{maks} ve AUC gibi farmakokinetik değişiklikleri uyarabilir. Bu etkileşimlerin altında yatan mekanizmalar, sitokrom (CYP) izoenzimleri ve P-glikoprotein gibi ilaçları metabolize eden sistemlerin baskılanmasını (inhibisyonunu) içerir. Konvansiyonel ilaçların, kurkumin ile birlikte kullanımında önemli bir değişiklik olduğunu kanıtlayan ve daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç olduğunu gösteren sadece bir klinik çalışma mevcuttur. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar, kurkuminin klinik ilaç etkileşimlerini yargılamak için yeterli kanıt sağlamasa da hekimler dikkatli olmalı ve kurkumin-ilaç etkileşimlerine yol açabilecek ilaç kombinasyonlarından kaçınmalıdır (Bahramsoltani *ve ark.*, 2017).

Yapılan bir çalışmada, zerdeçalın metanol ekstresinin bağırsak CYP3A4 enzim aktivitesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş ancak bundan doğrudan kurkuminin sorumlu olmadığı belirtilmiştir. Zerdeçal kullanımı sonrası CYP3A4 enzim aktivitesininin azalmasının, zerdeçalın içerdiği bileşiklerin sinerjizminden kaynaklandığı düşünülmüştür (Hou *ve ark.,* 2007). Firozi *ve ark.* tarafından yapılan bir çalışmada, kurkuminin CYP izoenzimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (Firozi *ve ark.,* 1996). Kurkuminin CYP1A1, 1A2 ve 2B1 izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri, sıçan karaciğer mikrozomunda ve sıçanda doğrulanmıştır (Thapliyal *ve* Maru, 2001).

Zerdeçalın ve özellikle kurkuminin *glutatyon S-transferaz,* CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2, CYP2D6 enzimlerinin inhibitörü olmalarının yanında ve P-glikoprotein gibi temel taşıyıcı proteinin sentezini azaltıcı etki gösterdikleri (downregulator oldukları) rapor edilmiştir (Borsea *ve ark.,* 2021). Ayrıca zerdeçalın çoklu ilaç direnci bağlantılı proteinlerden MRP-1 (ABCC1) üzerinde de etkili olabileceği ve kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlarının etkilerini bozabileceği de gösterilmiştir (Fasinu *ve ark.,* 2012).

Sadece bir çalışmada, kurkuminin birçok antidepresan ve antipsikotik ilacın düzeylerinin düşmesine neden olabilen CYP1A2'yi indüklediği gösterilmiştir (Chen *ve ark.* 2010). Aynı zamanda sülfasalazin düzeylerini artırdığı da gösterilmiştir (Kusuhara *ve ark.* 2012). Bununla

birlikte birkaç insan klinik çalışmasında; CYP2C9, CYP3A4 ve UGT dahil olmak üzere birçok önemli enzim üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (Volak *ve ark.* 2013).

Zerdeçal ve kurkuminin ilaçlarla etkileşimleri iki ayrı tablo halinde verilmiştir. Tablo 1'de sadece zerdeçal ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları; Tablo 2'de ise kurkumin ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları bulunmaktadır. Temelde zerdeçal kullanıldığında da etkileşimler kurkuminoitler nedeniyle olmaktadır ancak zerdeçalın bünyesinde kurkuminoitlerin yanı sıra pek çok farklı madde içerdiği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Zerdeçal ile etkileşen ilaçlar ve etkileşim sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Zerdeçal (*Curcuma longa* L.) ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	**OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI**	**ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU**[*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	**KAYNAKLAR**
Ağrı Kesici/Ateş Düşürücüler (Analjezik/Antipiretikler)			
Parasetamol (Asetaminofen)	Sinerjistik etkileşim (Klinik bulgu)	Artan kanama riski, geçici hipotansiyon, bradikardi ve vazodilatasyon	Posadzki *ve ark.*, 2012
Anemi (Kansızlık) İlaçları			
Eritropoetin	Sinerjistik etkileşim (Klinik bulgu)	İstenen ilaç etkisinden daha yüksek etki[*] (İstenmeyen etki)	Posadzki *ve ark.*, 2012

Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Eritromisin	Sinerjistik etkileşim (Klinik bulgu)	İstenen ilaç etkisinden daha yüksek etki(*) (İstenmeyen etki)	Posadzki *ve ark.*, 2012
Norfloksasin	Sinerjistik etkileşim (Klinik bulgu)	İstenen ilaç etkisinden daha yüksek etki(*) (İstenmeyen etki)	Borsea *ve ark.*, 2021; Posadzki *ve ark.*, 2012
İdrar Artırıcı İlaçlar (Diüretik İlaçlar)			
Amilorid	Sinerjistik etkileşim (Klinik bulgu)	İstenen ilaç etkisinden daha yüksek etki(*), hipotansiyon (İstenmeyen etki)	Posadzki *ve ark.*, 2012
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Oksaliplatin	Sinerjistik etkileşim (Klinik bulgu)	İstenen ilaç etkisinden daha yüksek etki(*) (İstenmeyen etki)	Posadzki *ve ark.*, 2012

Talazoparib	İlacın kandaki düzeyi artar (Orta düzeyde etkileşim)	Solgunluk, yorgunluk, baş dönmesi, bayılma, olağan dışı morarma veya kanama, ateş, titreme, boğaz ağrısı, kas ağrıları, nefes darlığı, bulantı, kusma, ishal ve düşük sayıda farklı kan hücresi türü ile sonuçlanan kemik iliği işlevinde bozulma, ayrıca düşük kan hücresi sayımı nedeniyle anemi, kanama sorunları veya enfeksiyon gelişmesi, balgamda kan, kilo kaybı, kırmızı veya iltihaplı cilt, vücut yaraları ve idrar yaparken ağrı veya yanma	drugs.com
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü ilaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları/HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri)			
Simvastatin	Sinerjistik etkileşim	Böbrek ve karaciğer fonsiyonlarında düzensizlik görülebilir (Karaciğer fonksiyon testleri ve kreatin kinaz düzeyleri izlenmelidir)	drugs.com

Peptik Ülser ve Gastroözofageal Reflü İlaçları (H_2 Reseptör Antagonistleri)			
Simetidin	Zerdeçal mide asidi üretimini artırır	İlacın etkisinde baskılanma	medicinenet.com
Famotidin	Zerdeçal mide asidi üretimini artırır	İlacın etkisinde baskılanma	medicinenet.com
Ranitidin	Zerdeçal mide asidi üretimini artırır	İlacın etkisinde baskılanma	medicinenet.com
Peptik Ülser ve Gastroözofageal Reflü İlaçları (Proton Pompası İnhibitörleri)			
Esomeprazol	Zerdeçal mide asidi üretimini artırır	İlacın etkisinde baskılanma	medicinenet.com
Omeprazol	Zerdeçal mide asidi üretimini artırır	İlacın etkisinde baskılanma	medicinenet.com
Lansoprazol	Zerdeçal mide asidi üretimini artırır	İlacın etkisinde baskılanma	medicinenet.com
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Platelet Agregasyon İnhibitörleri)			
Klopidogrel	Aditif etkileşim (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Artan kanama riski, morarma ve kanamaya yol açabilir. Protrombin zamanı veya maksimum trombosit agregasyonu üzerine etkisi yoktur.	Liu *ve ark.*, 2013

Tiklopidin	Sinerjistik etkileşim (Teorik öngörü)	Artan kanama riski, ağrı, şişme, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, kesiklerde uzun süreli kanama, artan âdet kanaması, vajinal kanama, burun kanaması, fırçalarken diş etlerinde kanama, olağandışı kanama veya morarma, kırmızı ya da kahverengi idrar veya kırmızı veya siyah dışkı	Abebe, 2002; drugs.com; Yang *ve ark.*, 2006
Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın biyoyararlanımı (emilimi) artar, ilacın vücuttan atılma hızı azalır ve kandaki düzeyi yükselir (AUC 1,6 kat artar)	Artan kanama riski, morarma ve kanamaya yol açabilir.	Borsea *ve ark.*, 2021, Heck *ve* DeWitt, 2000; Liu *ve ark.*, 2013
Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları) (Alfa Glukozidaz İnhibitörleri/Glukoz Emilimini Değiştiren İlaçlar)			
Akarboz	Aditif etkileşim	Hipoglisemi, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, kafa karışıklığı, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi	drugs.com

Miglitol	Aditif etkileşim	Hipoglisemi, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi	drugs.com
Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları) (İnsülin Analogları)			
Detemir (Uzun etkili)	Aditif etkileşim (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Hipoglisemi, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi	Hodaei *ve ark.*, 2019
Lispro (Kısa etkili)	Aditif etkileşim (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Hipoglisemi, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi	Neerati *ve ark.*, 2014
İnsülin aspart (Kısa etkili)	Aditif etkileşim (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Hipoglisemi, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi	Hodaei *ve ark.*, 2019

Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları) (İnsülin Etkisini Değiştiren İlaçlar/ İnsülin Duyarlaştırıcılar)			
Metformin	Aditif etkileşim (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Hipoglisemi, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi	Hodaei *ve ark.*, 2019; Roxo *ve ark.*, 2019
Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları) (İnsülin Sekresyonunu Uyaran İlaçlar/ Sekretegoglar)			
Klorpropamid	Aditif etkileşim (Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Hipoglisemi, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi	Hodaei *ve ark.*, 2019

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

Zerdeçal, aktif bileşenleri olan kurkuminoitler sayesinde etki gösterir. Ancak piyasada zerdeçal rizomlarından elde edilen ve kurkumin adı altında satılan ürün aslında kurkumin I (diferuloilmetan) kurkumin II (desmetoksikurkumin), kurkumin III (bisdesmetoksikurkumin) ve kurkumin IV (siklokurkumin) maddelerinin bir karışımıdır. Bu madde bir karışım olmakla birlikte üzerinde yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle Tablo 2 de sadece kurkumin ile etkileşen ilaçlara yer verilmiştir.

Tablo 2. Kurkumin ile etkileşen ilaçlar

ETKİLEŞEN İLAÇLAR[1]	OLASI ETKİLEŞİM MEKANİZMASI	ETKİLEŞİMİN KLİNİK SONUCU[*] (KLİNİK BELİRTİLER VE/ VEYA KLİNİK BULGULAR)	KAYNAKLAR
Antibakteriyel (Antibiyotik) İlaçlar			
Norfloksasin	İlacın biyoyararlanımı ve emilimi artar İlacın kandaki düzeyi yükselir (AUC 1,5 kat artar) (Klinik bulgu)	İstenen ilaç etkisinden daha yüksek etki (İstenmeyen etki)	Borsea *ve ark.*, 2021; Posadzki *ve ark.*, 2012
İshal İlaçları, Bağırsak Antienflamatuar ve Antienfektifleri			
Sulfasalazin	İlacın emilimi artar ve ilacın kandaki düzeyi yükselir	Eklem ağrısı, titreme, koyu idrar, boğaz ağrısı, ateş, baş ağrısı, güneşte derinin hassaslaşması, deri kaşınması ve kusma	mayoclinic.org

Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kalsiyum Kanal Blokerleri)			
Amlodipin	İlacın emilimi artar ve ilacın kandaki düzeyi yükselir (Sıçanlarda yapılan çalışma)	Karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP) ve bilirubinin düzeylerinde azalma (Karaciğerde histopatolojik değişimlere yol açmaz. Ancak sitokrom P450 bağlanma bölgelerini dolduran amplodipin, glutatyon seviyesini azaltır, böylece hepatositler oksidatif strese girer. Bu stres de apoptoza yol açar)	Kingsley *ve ark.*, 2018
Kalp Damar Sistemi İlaçları (*Beta* Bloke Edici Ajanlar)			
Seliprolol	İlacın kandaki düzeyi 1,9 kat artar ve ilacın vücuttan atılma hızı azalır (P-glikoprotein inhibisyonu) (Klinik çalışma)	İstenen ilaç etkisinden daha yüksek etki (İstenmeyen etki)	Borsea *ve ark.*, 2021

Talinolol	İlacın biyoyararlanımı azalır İlacın kandaki düzeyi azalır (P-glikoprotein inhibisyonu) (Klinik çalışma)	İstenen ilaç etkisinden daha az etki, tedavide başarısızlık	Borsea *ve ark.*, 2021; Juan *ve ark.*, 2007
Kalp Damar Sistemi İlaçları (Kan Basıncını Düzenleyen İlaçlar/Anjiotensin II Antagonistleri)			
Losartan	İlacın kandaki düzeyi 3,5 kat artar (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonları) (Klinik çalışma)	Düşük kan basıncı, kalp atış hızında artış, bazen de azalma	Borsea *ve ark.*, 2021
Kanser İlaçları (Antineoplastik İlaçlar)			
Dosetaksel	İlacın biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü artar (AUC 1,86 kat; $t_{1/2}$ 1,55 kat artar) (OATP1B1 ve OATP1B inhibisyonu) (Klinik çalışma)	İlaç etkisinde azalma, tedavide başarısızlık	Borsea *ve ark.*, 2021
Etopozit	Antagonistik etkileşim (*In vitro* çalışma)	İlaç etkisinde azalma, tedavide yavaşlama	Saleh *ve ark.*, 2012

Paklitaksel	İlacın biyoyararlanımı artar İlacın kandaki düzeyi yükselir. (AUC 4,1 kat artar) (P-gp ve CYP3A2'nin down regülasyonu) (Klinik çalışma)	Doz aşımına bağlı istenmeyen etkiler (kemik iliği süpresyonu, periferal nörotoksisite ve mukozit)	Borsea *ve ark.*, 2021
Temozolomid	Sinerjistik etkileşim (*In vitro* çalışma)	Anemi, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, yorgunluk, kusma	Sordillo *ve ark.*, 2015
Kolesterol ve Trigliserit Düşürücü İlaçlar (Lipit Metabolizması İlaçları/HMG CoA Redüktaz İnhibitörleri)			
Rosuvastatin	İlacın biyoyararlanımı artar (AUC 1,3 kat arar) (OATP taşıyıcı proteinin inhibisyonu) (Klinik çalışma)	Böbrek ve karaciğer fonsiyonlarında düzensizlik görülebilir (Karaciğer fonksiyon testleri ve kreatin kinaz düzeyleri izlenmelidir)	Borsea *ve ark.*, 2021

Pıhtılaşmayı Engelleyen/Pıhtı Çözen İlaçlar (Antitrombotik İlaçlar) (Vitamin K Antagonistleri)			
Varfarin	İlacın biyoyararlanımı artar İlacın vücuttan atılma hızı azalır ve ilacın kandaki düzeyi yükselir (AUC 1,6 kat arar) (Klinik çalışma)	Artan kanama riski	Borsea *ve ark.*, 2021, Heck ve DeWitt, 2000; Liu *ve ark.*, 2013
Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları) (İnsülin Analogları)			
Detemir (Uzun etkili)	(Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Kandaki glukoz ve/veya glukoz ile hemoglobin (HbA1C) seviyeleri azalabilir Hipogliseminin olası belirtileri (baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi) görülebilir(*)	Hodaei *ve ark.*, 2019

Lispro (Kısa etkili)	(Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Kandaki glukoz ve/veya glukoz ile hemoglobin (HbA1C) seviyeleri azalabilir Hipogliseminin olası belirtileri (baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi) görülebilir(*)	Neerati *ve ark.*, 2014
İnsülin aspart (Kısa etkili)	(Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Kandaki glukoz ve/veya glukoz ile hemoglobin (HbA1C) seviyeleri azalabilir Hipogliseminin olası belirtileri ve semptomları (baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi) görülebilir(*)	Hodaei *ve ark.*, 2019

Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları) (İnsülin Etkisini Değiştiren İlaçlar/ İnsülin Duyarlaştırıcılar)			
Metformin	(Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Kandaki glukoz ve/veya glukoz ile hemoglobin (HbA_{1C}) seviyeleri azalabilir Hipogliseminin olası belirtileri (baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi) görülebilir(*)	Hodaei *ve ark.*, 2019; Roxo *ve ark.*, 2019
Şeker Hastalığı İlaçları (Diyabet İlaçları) (İnsülin Sekresyonunu Uyaran İlaçlar/ Sekretegoglar)			
Klorpropamid	(Hasta gönüllülerde yapılan çalışma)	Kandaki glukoz ve/veya glukoz ile hemoglobin (HbA_{1C}) seviyeleri azalabilir Hipogliseminin olası belirtileri ve semptomları (baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, konfüzyon, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi) görülebilir(*)	Hodaei *ve ark.*, 2019

(1) *Tabloda ilaç gruplarının altında sadece ilaç etken maddelerine yer verilmiştir. Okuyucu kullandığı ilacın kullanma talimatından ilaç etken maddesini bularak tablodan yararlanmalıdır.*

(*) *Çalışmada etkileşimin klinik sonucu hakkında bilgi verilmemişse ilaçların KÜB/KT bilgileri ve ilgili referans kaynaktan yararlanılmıştır.*

SONUÇ

Zerdeçal ekstresi veya kurkumin antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu için diyabete karşı kullanılan hemen hemen tüm ilaçlar ile sinerjistik veya aditif etki göstererek orta ya da düşük düzeyde etkileşir ve hipoglisemi riski oluşturabilir. Antikoagülan, antiplatelet veya trombolitik tedavi almadan önce zerdeçalı veya kurkumini yoğun olarak kullanan hastalarda, etkileşim potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Safra sekresyonunun olası uyarımı nedeniyle safra kanalının tıkanması, kolanjit, karaciğer hastalığı, safra taşı ve diğer safra yolları rahatsızlıklarında zerdeçal kullanımı önerilmez (EMA Monographs, 2015). Bu nedenle hastalar ilaçları ile eş zamanlı olarak zerdeçal veya kurkumin preparatları kullanmadan önce bir sağlık uzmanına danışmalıdır.

Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki gençlerde kullanmamalıdır.

Kaynaklar

- Abebe, W. 2002. Herbal medication: Potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J. Clin. Pharm. Ther.* 27, 391-401.
- Aggarwal, B.B., Surah, Y.J., Shishodia, S. 2007. The Moleculer Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Diseases, *Advance in Experimental Medicine and Biology*, Vol 595, Springer Science & Business Media LLC, NY.
- Ammon, H.P., Safayhi, H., Mack, T., Sabieraj, J. 1993. Mechanism of antiinflammatory actions of curcumine and boswellic acids, *J. Ethnopharmacol.* 38(2-3), 113-119.
- Azuine, M.A., Bhide, S.V., 1994. Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in forestomach and oral cancer models. *J Ethnopharmacol.* 44(3), 211-217.
- Bahramsoltani, R., Rahimi, R., Farzaei, M.H. 2017. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *J. Ethnopharmacol.* 209 (1-12). doi: 10.1016/j.jep.2017.07.022.
- Borsea, S.P., Kulkarni, A.S., Koshiad, H., Vasue, K.K., Nivsarkar, M. 2021. Toxicology aspects of turmeric; food chemistry, function and analysis, in: Sreeraj, G., Sabu, T., Ajaikumar B. K., Bharat B. A., Augustine, A. (Eds.), *The Chemistry and Bioactive Components of Turmeric*, eISBN: 978-1-78801-593-6.
- Chen, Y., Liu, W.H., Chen, B.L. 2010. Plant polyphenol curcumin significantly affects CYP1A2 and CYP2A6 activity in healthy, male Chinese volunteers. *Ann Pharmacother.* 44, 6, 1038-1045.
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. 2019. *A'dan Z'ye Tıbbi Bitkiler,* 1. Baskı, Hayykitap, İstanbul. (ISBN: 978-6057674340).
- EMA Monographs. 2018. EMA/HMPC/329755/2017 European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma

- ESCOP Monographs, 2003. 2nd ed., Thieme, New York.
- Fasinu, P.S., Bouic, P.J., Rosenkranz, B. 2012. An overview of evidence and mechanism of herb-drug interactions. *Front. Pharm.* 3(69), 1-19.
- Firozi, P.F., Aboobaker, V.S., Bhattacharya, R.K. 1996. Action of curcumin on the cytochrome P450-system catalyzing the activation of aflatoxin B1. *Chem Biol Interact*. 100(1), 41-51. doi: 10.1016/0009-2797(95)03684-9.
- Gupta, C., Patchva, S., Aggarwal, B.B. 2013. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials, *AAPS J*. 15(1), 195-218.
- Gupta, S.K., Kumar, B., Nag, T.C., Agrawal, S.S., Agrawal, R., Agrawal, P., Saxena, R., Srivastava, S. 2011. Curcumin prevents experimental diabetic retinopathy in rats through its hypoglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms. *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. 27(2),123-130.
- Heck, A.M., DeWitt, B.A., Lukes, A.L. 2000. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 57(13),1221-1227.
- Hodaei, H., Adibian, M., Nikpayam, O., Hedayati, M., Sohrab, G. 2019. The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Diabet Metab. Syndr*. 11, e-collection 2019.
- Hou, X.L., Takahashi, K., Kinoshita, N., Qiu, F., Tanaka, K., Komatsu, K., Takahashi, K., Azuma, J. 2007. Possible inhibitory mechanism of *Curcuma* drugs on CYP3A4 in 1α,25 dihydroxyvitamin D3 treated Caco-2 cells, *Int. J. Pharmaceutics*, 337 (1–2), 169-177.
- etimolojiturkce.com/kelime/zerdecal
- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480523/
- drugs.com/interactions-check
- Juan, H., Terhaag, B., Cong, Z., Bi-Kui, Z., Rong-Hua, Z., Feng, W., Fen-Li, S., Juan, S., Jing, T., Wen-Xing, P. 2007. Unexpected effect of concomitantly administered curcumin on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 63(7), 663-668. doi: 10.1007/s00228-007-0298-0. Epub 2007.
- Kingsley, U.I., Bitrus, N.E., Chukwuma, O.O. 2018. Combination of aqueous extracts of *Curcuma longa* (turmeric) and some calcium channel blockers synergistically improves CCl4-induced hepatotoxicity in albino rats. *Pharmacology Online*, 3, 392-401.
- Köroğlu, A., Şener, B. 2017. *Curcuma xanthorrhiza* in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler). *FFD Monografları, Bitkiler ve Etkileri,* 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara, (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- medicinenet.com/which_medications_not_to_take_with_turmeric/article.htm
- Kusuhara, H., Furuie, H., Inano, A. 2012. Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. *Br. J. Pharmacol.* 166, 6, 1793-1803.
- Lai, P.K., Roy, J. 2004. Antimicrobial and chemopreventive properties of herbs ands-

pices, *Current Med. Chem.*, 11 (11), 1451-1460. doi: 10.2174/0929867043365107.
- Liu, A.C., Zhao, L.X., Lou, H.X. 2013. Curcumin alters the pharmacokinetics of warfarin and clopidogrel in Wistar rats but has no effect on anticoagulation or antiplatelet aggregation. *Planta Med.* 79(11), 971-977. doi: 10.1055/s-0032-1328652.
- mayoclinic.org/drugs-supplements/sulfasalazine-oral-route/side-effects/drg-20066179.
- Neerati, R., Devde, R., Gangi, A.K. 2014. Evaluation of the effects of curcumin capsules on glyburide therapy in patients with type-2 diabetes mellitus. *Phytother. Res.* 28, 1796-1800.
- Öztürk, B., Bellikçi-Koyu, E. 2017. *Curcuma longa* – Zerdeçal, in: Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B., Köroğlu, A., Yalçın, F.N. (Editörler) *FFD Monografları, Bitkiler ve Etkileri,* 3. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara (ISBN: 978-605-2396-47-6).
- Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. 2012. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75(3), 603-618.
- Roxo, D.F., Arcaro, C.A., Gutierres, V.O., Costa, M.C., Oliveira, J.O., Oliveira-Lima, T.F., Assis, R.P., Brunetti, I.L., Baviera, A.M. 2019. Curcumin combined with metformin decreases glycemia and dyslipidemia, and increases paraoxonase activity in diabetic rats. *Diabetol. Metab. Syndr.* 11, 33.
- Saleh, E.M., El-awady, R.A., Eissa, N.A., Abdel-Rahman, W.M. 2012. Antagonism between curcumin and the topoisomerase II inhibitor etoposide: a study of DNA damage, cell cycle regulation and death pathways. *Cancer Biol. Ther.*, 13(11), 1058-1071.
- Salehi, B., Stojanović-Radić, Z., Matejić, J., Sharifi-Rad, M., Nanjangud, V., Kumar, A., Martins, N., Rad, J.S. 2019. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials, *Eur. J. Med. Chem.*, 163, 527-545.
- Soleimani, V., Sahebkar, A., Hosseinzadeh, H. 2018. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother. Res.* 32(6), 985-995. doi: 10.1002/ptr.6054.
- Sordillo, L.A., Sordillo, P.P., Helson, L. 2015. Curcumin for the treatment of glioblastoma. *Anticancer Res.*, 35(12), 6373-6378.
- Thapliyal, R., Maru, G.B. 2001. Inhibition of cytochrome P450 isozymes by curcumins in vitro and in vivo. *Food Chem. Toxicol.* 39(6), 541-547. doi: 10.1016/s0278-6915(00)00165-4.
- Ulbricht, C., Basch, E., Barrette, E., Boon, H., Chao, W., Costa, D., Higdon, E.R., Isaac, R., Lynch, M., Papaliodis, G., Serrano, J., Varghese, A., Vora, M., Windsor, R., Woods, J. 2011. Turmeric (*Curcuma longa*): an evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. *Altern. Complement Ther.* 17, 225-236.
- Volak, L.P., Hanley, M.J., Masse, G. 2013. Effect of a herbal extract containing curcumin and piperine on midazolam, flurbiprofen and paracetamol (acetaminopn) pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75(2), 450-462.
- *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.* 1999. World Health Orgazination, Vol. 1, Geneva. (ISBN: 92-4-154517-8).-

- Willamson, E., Driver, S., Baxter, K. (Eds.). 2009. Stockley's Herbal Medicines Interactions. Pharmaceutical Press, London (ISBN: 978-0-85369-760-2).
- Yang, X., Thomas, D.P., Zhang, X., Culver, B.W., Alexander, B.M., Murdoch, W.J., Rao, M.N.A., Tulis, D.A., Ren, J., Sreejayan, N. 2006. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26, 85-90.

Son yıllarda bitkisel ürünlere olan rağbetin artması ve özellikle yaşlıların bitkilerin gücünden yararlanırken kendi tedavileri için reçete edilen ilaçları da kullanması, bitki-ilaç etkileşmelerini gündeme getirmiştir. Hastaların bu ürünleri kullanırken hekimlerine bilgi vermemeleri olası sorunları değerlendirmeyi ve önlem almayı güçleştirmektedir. Sonuç olarak, bitki-ilaç etkileşimlerinin gerçek potansiyeli ancak kullanıldıktan sonra fark edilebilir.

Bir dizi bitkisel ürün için potansiyel bitki-ilaç etkileşimleri, klinik olmayan çalışmalardan elde edilmiş sonuçlara dayanmaktadır. Ancak bazı etkileşimler de vaka raporları ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile belgelenmiştir.

Bitkisel ürünler ile özellikle merkezi sinir sistemi ilaçları, kalp-damar sistemi ilaçları, bağışıklık sistemine etki eden ilaçlar ve onkolojik ilaçlar arasında sık ve ciddi etkileşimlerin olduğu görülmektedir. Bununla beraber bitki-ilaç etkileşimlerinin klinik önemini netleştirmek ve belirlemek için daha fazla kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yıllardan beri tıbbi bitkiler ve etkileri konularında bilimsel araştırmalar yapan akademisyenler olarak, bitki-ilaç etkileşimleri konusunda hem hekimlere hem de topluma bilimsel literatürlere dayalı ve sade bir dil kullanarak anlaşılır bir rehber hazırlamak ve toplum sağlığına katkı sunmak istedik.

Bu kitap, bitkilerin tedavi edici gücünü ve potansiyel risklerini ele almaktadır. Bu kitabın bitkilerin tedavi edici potansiyelini anlamada ve güvenli bir şekilde kullanımda rehberlik eden bir kaynak olması hedeflenmektedir.

2 cilt olarak düzenlediğimiz bu rehberin 2'nci kitabında 33 bitkinin genel özellikleri, formülleriyle birlikte kimyasal içerikleri, ilaçlarla etkileşim mekanizmaları ve sonuçları yer almıştır.

Toplumda bitkisel ürün kullanma alışkanlığı sürdükçe bireylerin karşılaşacakları bitki-ilaç etkileşimleri riski de giderek artacaktır. Bu durum özellikle fazla ilaç kullanmak durumunda kalan yaşlılar ve kronik hastalığı olan kişiler için daha büyük bir risk anlamına gelecektir.

Bu rehberin; olası riskleri azaltmada ya da ortadan kaldırmada olumlu etkiler sağlamasını, hastaların daha sağlıklı ve bilinçli sağlık kararlar almasına katkıda bulunmasını diliyoruz.

hayykitap



ISBN:978-625-8222-84-5
9 786258 222845